N° d'ordre : 321

THÈSE

PRÉSENTÉE DEVANT

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Yvette BARRANS

Problèmes cholinergiques et étude comparée de structures cristallines dans les séries des méthoniums et de la carbamoylcholine

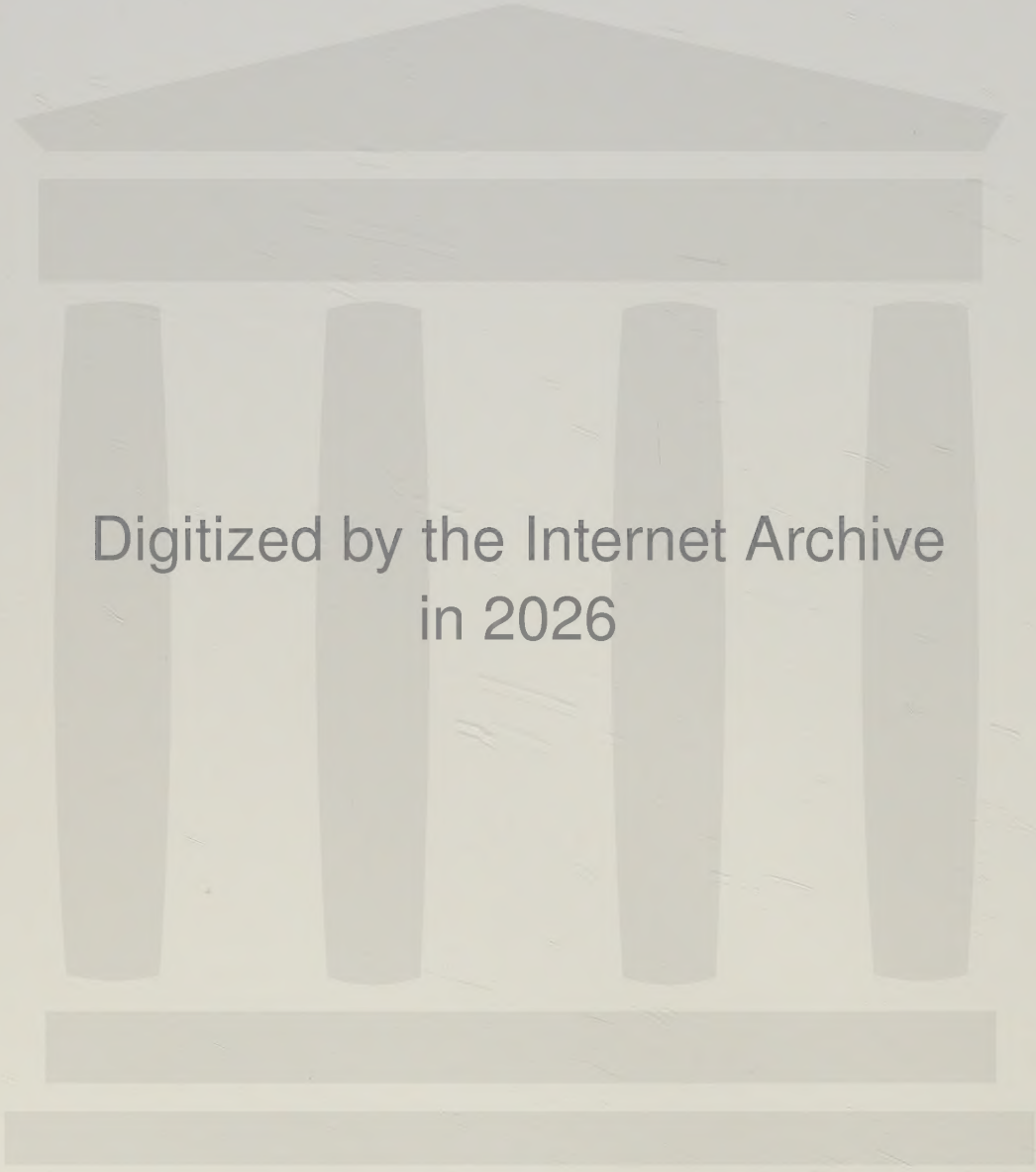
---

Soutenue le 26 mars 1971, devant la Commission d'Examen :

MM. R. GAY, Professeur ..... *Président.*

J.P. CHANGEUX, Sous-Directeur du Laboratoire de Biologie Moléculaire à l'Institut Pasteur de Paris ..
R. WEISS, Professeur à l'Institut de Chimie de Strasbourg . } *Examinateurs.*
B. LEMANCEAU, Professeur .....
J. CLASTRE, Professeur .....

— 1971 —


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543508_0014

N° d'ordre : 321

THÈSE

PRÉSENTÉE DEVANT

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Yvette BARRANS

Problèmes cholinergiques et étude comparée de structures cristallines dans les séries des méthoniums et de la carbamoylcholine

Soutenue le 26 mars 1971, devant la Commission d'Examen :

MM. R. GAY, Professeur ..... *Président.*

J.P. CHANGEUX, Sous-Directeur du Laboratoire de Biologie Moléculaire à l'Institut Pasteur de Paris ..
R. WEISS, Professeur à l'Institut de Chimie de Strasbourg . } *Examinateurs.*
B. LEMANCEAU, Professeur .....
J. CLASTRE, Professeur .....

— 1971 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A TOUS MES EDUCATEURS

ET MAITRES

en premier lieu
A MES PARENTS

et à la mémoire de
certains disparus

Notre Maître et Directeur de Recherche, Monsieur le Professeur GAY, nous a toujours encouragée par sa constante bienveillance. Il s'est profondément intéressé à ce travail pour lequel ses nombreuses réflexions et son aide nous ont été extrêmement précieuses. Nous lui renouvelons ici le témoignage de notre vive gratitude à laquelle se joignent confiance et attachement très respectueux.

Monsieur CHANGEUX, Sous-Directeur du Laboratoire de Biologie Moléculaire de l'Institut Pasteur, et Monsieur le Professeur WEISS, de l'Institut de Chimie de Strasbourg, ont bien voulu venir juger cette étude touchant aux relations structure-activité biologique. Nous sommes très sensible à cet honneur. Qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements sincères.

Monsieur le Professeur LEMANCEAU a accepté de faire partie de ce jury. Nous tenons à l'en remercier vivement.

A Monsieur le Professeur CLASTRE qui a guidé nos débuts en cristallographie, nous exprimons notre reconnaissance car il a été pour beaucoup dans le démarrage et l'orientation de nos recherches.

Nous ne saurions dire à quel point l'expérience, la compétence et le travail de chacun nous ont aidée au cours de ces années de laboratoire. Nous voulons citer en particulier le Dr. DANGOUMAU qui fut associé à une part de nos recherches. Nous n'oublierons pas non plus tous les témoignages spontanés de sympathie ou d'amitié. Enfin nous remercierons spécialement tous ceux à qui nous devons la réalisation pratique de ce manuel.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Première partie - QUELQUES ASPECTS DU DOMAINE CHOLINERGIQUE
TECHNIQUE D'ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE

Chapitre I - Quelques aspects du domaine cholinergique

1-1 Transmission de l'influx nerveux dans le domaine cholinergique p. 3
1-2 Effets post-synaptiques de l'Acétylcholine
1-3 Cholinomimétiques et cholinolytiques post-synaptiques
1-4 Séries des Méthoniums et de la Carbamoylcholine
1-5 Raisons d'une étude cristallographique
Bibliographie

Chapitre II - Recherche des structures cristallines : partie expérimentale, méthode de calcul p.17

2-1 Origine des produits
2-2 Cristallisations
2-3 Analyse radiocristallographique
Annexe : formules de calcul

Deuxième partie - STRUCTURES CRISTALLINES DETERMINEES

Chapitre I - Méthoniums

1-1 Dibromure de bis 1,4-(triméthyl ammonium)tétraméthylène dihydraté (tétraméthonium ou C 4) p.23
1-2 Dichlorure de bis 1,6-(triméthyl ammonium) hexaméthylène dihydraté (hexaméthonium ou C 6 Cl) p.30
1-3 Dibromure de bis 1,8-(triméthyl ammonium) octaméthylène dihydraté (octaméthonium ou C 8) p.35

avec

1,2 ou 3-1 données cristallographiques
1,2 ou 3-2 coordonnées atomiques et coefficients de Debye-Waller
1,2 ou 3-3 la molécule cristalline (longueurs et angles de liaisons)
1,2 ou 3-4 proximités et liaisons intermoléculaires
1,2 ou 3-5 organisation de la structure

Chapitre II - Compléments sur les méthoniums p.41

2-1 Déshydratation des méthoniums

1-1 perte d'eau
1-2 changement de structure

2-2 Rappel des structures de deux termes pairs : les dibromures d'hexaméthonium (C 6) et de décaméthonium (C 10)

2-1 dibromure de bis 1,6-(triméthyl ammonium) hexaméthylène dihydraté (hexaméthonium ou C 6)
2-2 dibromure de bis 1,10-(triméthyl ammonium) décaméthylène dihydraté (décaméthonium ou C 10)

2-3 Données cristallographiques du dibromure de bis 1,5-(triméthyl ammonium) pentaméthylène hydraté (pentaméthonium ou C 5)

Chapitre III - Carbamoylcholine et dérivés

3-1 Bromure de carbamoylcholine p.53
3-2 Bromure de méthyl-4 carbamoylcholine p.61
3-3 Bromure de phényl-4 carbamoylcholine p.69
3-4 Bromure de diméthyl-5,6 phényl-4 carbamoylcholine p.78

avec

1,2,3 ou 4-1 données cristallographiques
1,2,3 ou 4-2 coordonnées atomiques et coefficients de Debye-Waller
1,2,3 ou 4-3 la molécule cristalline (longueurs et angles de liaisons - conformation)
1,2,3 ou 4-4 proximités et liaisons intermoléculaires
1,2,3 ou 4-5 organisation de la structure

Troisième partie - ANALYSE COMPAREE DES STRUCTURES CRISTALLINES

Introduction p.87

Chapitre I - Comparaison des structures des halogénures de méthoniums pairs dihydratés p.89

1-1 Symétrie cristalline
1-2 Proximités cationiques
1-3 Relations anions-cations
1-4 Système eau-halogène
1-5 Environnement de l'halogène
1-6 Environnement de l'eau
1-7 Conclusions

Chapitre II - Comparaison des structures des bromures de carbamoylcholine et dérivés p.105

2-1 Les cations - longueurs et angles de liaisons
2-2 Conformations cationiques cristallines
2-3 Assemblage des cations entre eux et avec les anions
2-4 Conclusions

Chapitre III - Les relations du groupement ammonium quaternaire avec son environnement p.135

3-1 Considérations géométriques
3-2 Observations
3-3 Interprétations
3-4 En résumé

Quatrième partie - CHOLINERGIQUES ET RECEPTEURS
HYPOTHESES DE FIXATION DU GROUPEMENT AMMONIUM QUATERNAIRE SUBSTITUE p.143

1 - Membranes et récepteurs

2 - Substances muscariniques et nicotiniques

2-1 Facteurs d'activité
2-2 Récepteurs et acétylcholine
2-3 Exemples d'influence de la structure chimique et de la stéréoisomérie
2-4 Le groupement ammonium quaternaire substitué

3 - Hypothèses admises pour les sites des récepteurs muscariniques et nicotiniques

4 - Sites anioniques et hypothèses de fixation des groupements ammoniums quaternaires substitués

5 - Conclusions

CONCLUSIONS GENERALES p.159

BIBLIOGRAPHIE p.163

Annexe bibliographique p.167

INTRODUCTION

Nous avons choisi d'étudier par diffraction des rayons X les structures cristallines de quelques substances actives dans le domaine cholinergique : cette partie du système nerveux, dans laquelle le cation acétylcholine assure en tant que médiateur chimique naturel la transmission de l'influx nerveux, est en effet l'un des domaines les mieux explorés actuellement du point de vue histologique et pharmacodynamique.

De nombreux composés naturels ou synthétiques sont susceptibles de reproduire (mimer) ou d'inhiber l'action de ce médiateur aux jonctions neuroneuroniques ou neuromusculaires. Les comportements divers de ces substances ont conduit à l'hypothèse d'interactions avec des récepteurs membranaires cholinergiques (molécules protéiniques capables de former un complexe avec une molécule d'acétylcholine), et/ou de réactions chimiques avec les cholinestérases (enzymes qui hydrolysent les esters de la choline). Les recherches actuelles tendent à déterminer ces mécanismes d'actions qui supposent au départ une complémentarité structurale substance-récepteur, au sens le plus général.

L'isolement de certains récepteurs cholinergiques est actuellement en bonne voie. Des cholinestérases actives in vitro comme in vivo ont été extraites de membranes cellulaires : ce sont des protéines à haut poids moléculaire. Par contre, les agonistes et les antagonistes de l'acétylcholine sont de petites molécules. Parmi ces substances, nous avons considéré certains ammoniums quaternaires : les uns dans la famille des méthoniums, ganglioplégiques ou curarisants suivant la longueur de la chaîne polyméthylènique, les autres dans celle de la carbamoylcholine et de ses dérivés, acétylcholinomimétiques tant que les substituants de l'azote quaternaire ne rendent pas la tête cationique trop volumineuse.

L'analyse cristallographique, outre l'intérêt de ses résultats dans l'étude des cristaux moléculaires, peut apporter des éléments utiles à la compréhension de l'activité biologique : il s'agit des conformations de molécules non rigides et des interactions moléculaires; un cristal est en un sens un "complexe" de molécules le plus souvent identiques dont les interactions conditionnent les conformations cristallines et sont réciproquement conditionnées par elles.

- à l'état dissous, ces conformations peuvent exister transitoirement en alternance avec d'autres. L'une d'elles serait apte à former un complexe biologique avec le récepteur ou avec l'enzyme. Il y a au moins une conformation active in vivo pour chaque composé : elle peut correspondre, avec une grande probabilité, à la forme observée dans plusieurs structures cristallines, si cette dernière se conserve chaque fois malgré des interactions différentes ; ou bien elle peut correspondre à l'une des formes adoptées par un radical dans les environnements variables de diverses structures. Dans un cas comme dans l'autre, plus le nombre d'observations est grand, plus la conformation active a des chances d'être observée.

- les interactions moléculaires dans le "complexe" cristallin ne sont pas à priori de nature différente de celles qui lient la substance au récepteur dans le complexe biologique. Aussi notre intérêt se porte surtout sur les relations intermoléculaires dans le cristal : elles traduisent l'aptitude de certains groupements atomiques de la substance à établir des liaisons plus ou moins labiles avec d'autres groupements atomiques et elles donnent une image partielle des relations possibles entre "groupements actifs" de la molécule et "sites actifs" du récepteur.

Dans les pages suivantes, nous présenterons le domaine cholinergique et le rôle dans ce domaine des composés que nous avons retenus. Puis nous décrirons les sept structures cristallines analysées. Nous dégagerons de leur comparaison certaines caractéristiques cationiques, en particulier au niveau des groupements ammoniums quaternaires substitués (têtes cationiques). Puis nous parlerons de quelques problèmes relatifs aux substances cholinergiques et des divers récepteurs correspondants Enfin, nous nous permettrons, d'après les résultats de notre étude cristallographique, de formuler deux hypothèses quant au mode probable de fixation des têtes cationiques de ces substances cholinergiques sur les récepteurs protéiques.

PREMIERE PARTIE

QUELQUES ASPECTS DU DOMAINE CHOLINERGIQUE

TECHNIQUE D'ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

QUELQUES ASPECTS DU DOMAINE CHOLINERGIQUE

L'influx nerveux se présente comme un signal électrique qui se déplace à travers une succession de neurones interrompue par des synapses (*) jusqu'à l'organe effecteur. Ce signal est lié à une perturbation du potentiel membranaire. La dépolarisation locale de la membrane se propage le long de l'axone du neurone (vitesse de l'ordre du m/s) puis se transmet moins rapidement (vitesse d'environ 10 μ/s) à travers la discontinuité des synapses.

La deuxième phase est mieux connue que la première : elle fait appel à des mécanismes dans lesquels interviennent quelques molécules spécifiques, les "médiateurs chimiques" tels que l'acétylcholine, les catécholamines dont la noradrénaline ...

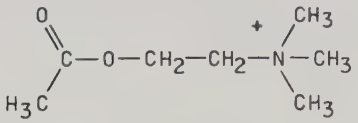
L'acétylcholine (Ach) est le médiateur du domaine dit cholinergique, spécialement au niveau des jonctions neuroneuroniques (synapses ganglionnaires) du système sympathique (ortho - et para -), des synapses périphériques (jonctions neurone-effecteur) du système parasympathique et quelques unes seulement du système orthosympathique, des plaques motrices (jonctions neurone-muscle strié) qui dépendent du système nerveux central (Fig. 1).

Les substances qui reproduisent ou inhibent les effets de l'Ach à ces niveaux sont appelées cholinomimétiques ou cholinolytiques.

(*) En toute rigueur, une synapse désigne une jonction neuroneuronique (discontinuité de 100 à 200 Å) mais le terme est également employé pour les jonctions neurone-effecteur (espace de 300 à 500 Å). Nous l'utiliserons au sens large.

I-1 TRANSMISSION DE L'INFLUX NERVEUX DANS LE DOMAINE CHOLINERGIQUE

Le médiateur est l'acétylcholine, sous forme cationique :



Au repos, toute membrane cellulaire est polarisée par suite de la distribution dissymétrique des ions K^+ et Na^+ de part et d'autre. La diffusion passive des ions est compensée par l'action d'un système enzymatique ou électrochimique, dénommé "pompe à sodium" ou mieux "pompe d'échange $Na^+ - K^+$" : elle maintient par un transport actif des ions Na^+ et K^+ le potentiel membranaire V_m entre -70 et -90 mV (Fig.2). L'influx nerveux correspond à une perturbation de V_m qui est inversé par la pénétration d'ions Na^+ dans la cellule, suivie de la sortie d'ions K^+. L'équilibre primitif est rapidement rétabli par la "pompe" et le potentiel revient à sa valeur initiale. Le profil de variation de V_m (Fig.3) constitue le signal nerveux qui se propage le long de l'axone. L'influx nerveux est formé d'une succession rapide de signaux électriques.

L'influx arrive aux terminaisons de l'axone afférent et déclenche dans la synapse une succession de réactions, désignées sous le nom de "cycle de l'acétylcholine" ; au cours de ce cycle qui dure environ 10^{-3} s, la membrane post-synaptique du neurone efférent est suffisamment dépolarisée pour générer un nouveau signal qui se propage jusqu'à la synapse suivante et provoque la réponse de l'organe effecteur (contraction musculaire, sécrétion glandulaire ...).

Malgré la masse d'observations et d'expériences, bien des stades et des mécanismes de ce cycle sont assez mal connus; aussi sera-t-il décrit très schématiquement (Fig.4) :

1 - Au repos, les terminaisons nerveuses de l'axone contiennent de l'Ach en réserve (*). L'arrivée de l'influx nerveux pré-synaptique provoque l'expulsion d'une certaine quantité de médiateur qui diffuse dans l'espace inter-synaptique.

2 - L'Ach atteint en particulier certains points de la membrane post-synaptique appelés récepteurs R. On admet qu'il se forme des complexes acétylcholine-récepteur (Ach ~ R). La membrane dont la perméabilité aux ions Na^+ et K^+ est alors modifiée directement ou indirectement se dépolarise : le signal nerveux post-synaptique est amorcé, une impulsion naît dans l'efférent.

(*) L'Ach semble souvent être contenue dans des vésicules sous une forme condensée.

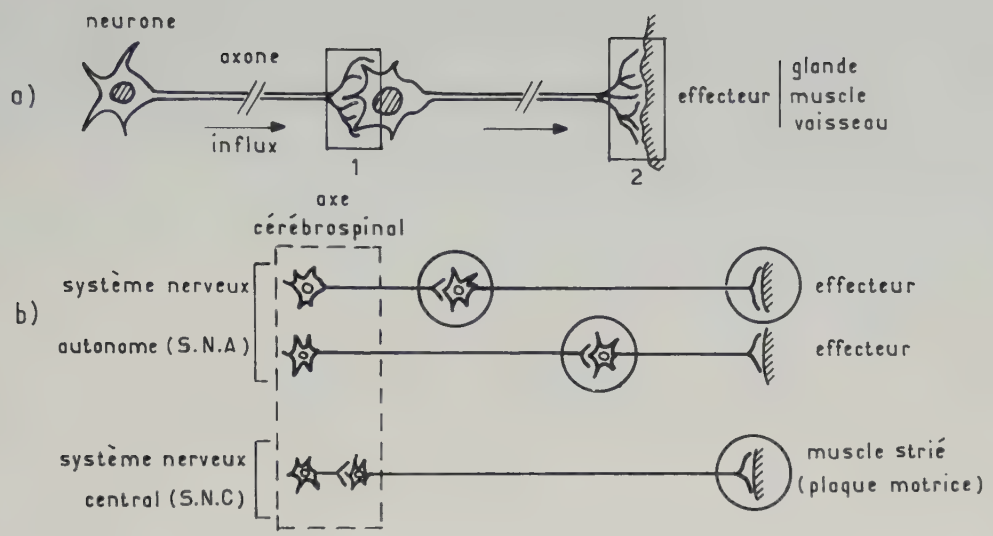


Figure 1 : a) - S.N.A. 1/ - synapses interneurales (ganglions)
2/ - synapses neuro-effectrices
b) - Jonctions cholinergiques motrices.

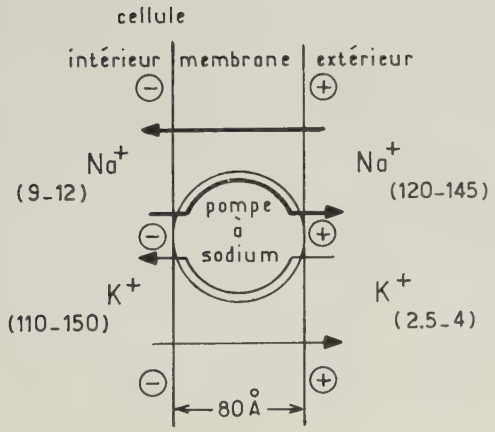


Figure 2 : membrane à l'équilibre
$\Delta V = -70$ à -90 mV
(entre parenthèses : concentrations en mEq/l)

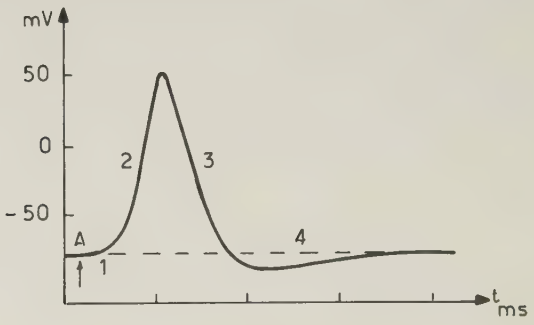


Figure 3 : Profil de variation du potentiel membranaire V_m
A : excitation - 1/ temps de latence
2/ phase de dépolarisation - 3/ phase de repolarisation - 4/ phase d'hyperpolarisation finale

3 - Une enzyme présente dans la membrane (*), l'acétylcholinestérase ou AchE, intervient alors pour hydrolyser l'acétylcholine en acide acétique inactif $H_3C-COOH$ et en ion choline $HO-(CH_2)_2-N(CH_3)_3^+$ environ mille fois moins puissant que l'Ach. La membrane se repolarise par le jeu de la "pompe", achevant ainsi la génération du signal nerveux dans l'efférent. Cette destruction de l'acétylcholine évite son accumulation au niveau des récepteurs, qui aurait pour effet d'empêcher la génération d'un nouveau signal électrique par dépolarisation permanente de la membrane de l'efférent devenu inexcitable.

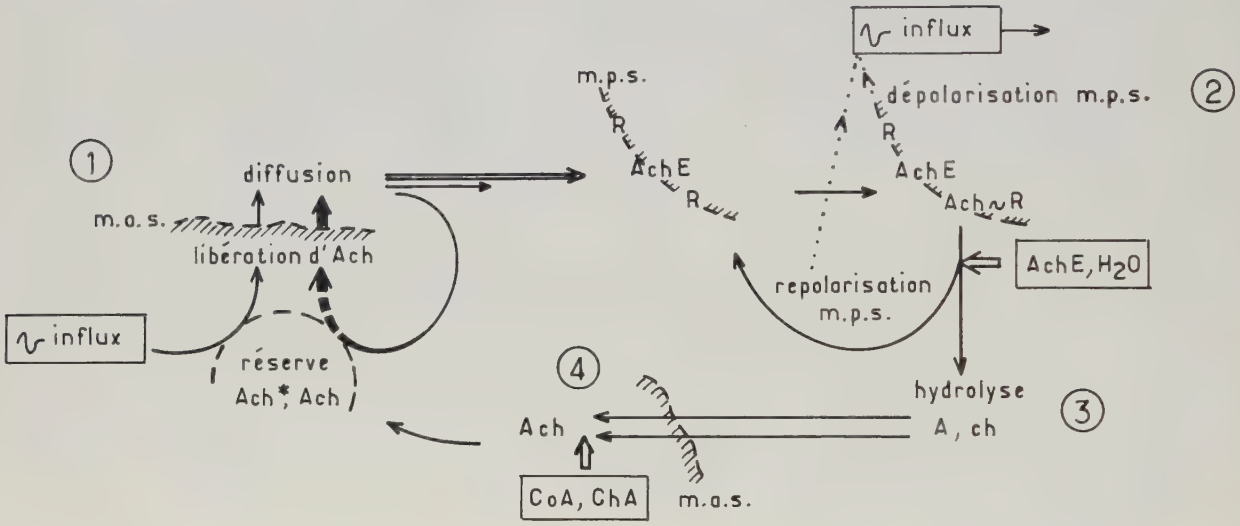


Figure 4 : SCHEMA DU CYCLE DE L'ACETYLCHOLINE

m.a.s. membrane pré-synaptique
m.p.s. membrane post-synaptique

4 - L'Ach est reconstituée à partir des ions libérés au cours de la phase précédente, au niveau semble-t-il des mitochondries des terminaisons nerveuses afférentes, sous l'action de l'enzyme choline-acétylase (ChA), de coenzyme A (CoA) et d'adénosine triphosphate (ATP) tissulaire. Puis le médiateur est à nouveau mis en réserve.

Les conditions initiales de la phase 1 sont rétablies.

(*) Elle est présente dans les membranes post-synaptiques, et dans certaines membranes pré-synaptiques (ganglions nerveux) où elle jouerait un rôle protecteur.

Cette description volontairement très simplifiée du phénomène naturel de la "transmission" cholinergique est valable à tous les niveaux synaptiques.

En réalité, chaque phase repose sur des mécanismes compliqués mal élucidés plus ou moins spécifiques de la jonction.

Nous considérerons ici les phases 2 et 3, c'est-à-dire les phénomènes post-synaptiques dont les acteurs principaux sont le médiateur, son récepteur cholinergique et l'enzyme d'hydrolyse. Bon nombre d'expériences ont montré que certaines molécules naturelles ou synthétiques se comportent vis-à-vis du récepteur ou de l'enzyme comme le médiateur (cholinomimétiques) ou entravent à divers degrés l'action de l'Ach ou celle de l'AchE (cholinolytiques).

Nous évoquerons dans ce chapitre les effets généraux de ces substances, réservant les problèmes des récepteurs et des mécanismes d'action pour la quatrième partie.

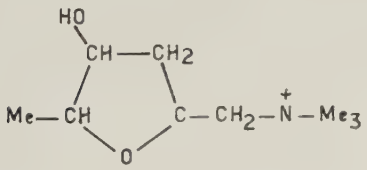
1-2 EFFETS POST-SYNAPTIQUES DE L'ACETYLCHOLINE

Dans la phase 2,

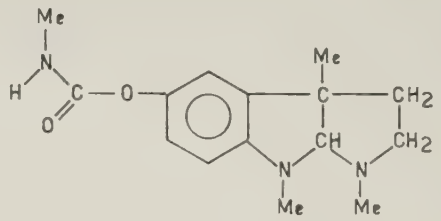
l'acétylcholine est l'agoniste de tous les récepteurs cholinergiques R car elle forme des complexes Ach ~ R (affinité) et elle provoque la réponse des effecteurs (efficacité).

- Dans la partie cholinergique du système nerveux autonome, on distingue deux effets physiologiques de l'Ach par analogie avec ceux de deux agonistes plus sélectifs, la muscarine (I) et la nicotine (II), agissant à faible dose :

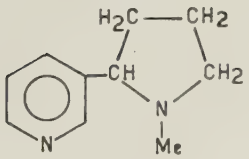
1- les effets muscariniques se situent aux synapses périphériques parasympathiques dont l'excitation suscite par exemple la contraction des muscles lisses, l'hypotension par vasodilatation, la bradycardie... L'ésérine (III), qui inhibe l'AchE, les amplifie tandis que l'atropine (IV) les annule.



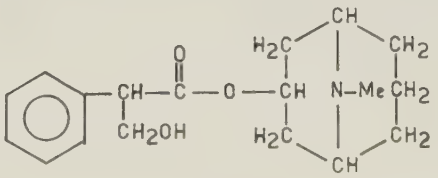
I- Muscarine (M)



III- Ésérine (I.Ache rév.)



II- Nicotine (N)



IV- Atropine (anti M)

2- Les effets nicotiniques s'observent aux synapses ganglionnaires para- puis orthosympathiques et se traduisent entre autres par la tachycardie, l'hypertension par vasoconstriction. Ils sont supprimés par les ganglioplégiques.

- Au niveau des plaques motrices, le médiateur déclenche la contraction des fibres musculaires striées mais son action peut être entravée par les curarisants.

Dans la phase 3,

l'acétylcholine est le "substrat" naturel de l'Ach E qui l'hydrolyse promptement après son interaction avec le récepteur, permettant ainsi à la membrane de se repolariser. Certaines substances s'opposent à cette destruction rapide, par exemple en inhibant l'enzyme (anticholinestérasiques-exemple: l'ésérine).

Ces effets physiologiques du médiateur sont amplement décrits dans les ouvrages spécialisés et nous ne les développerons pas davantage.

Conséquences de modifications de l'Ach et spécificité des récepteurs

Les cations isologues ou homologues de l'Ach ne montrent pas la même activité (*). En voici quelques exemples :

- L'oxygène ester peut être remplacé par un atome de soufre ou de sélénium : le composé paraît plus actif que l'Ach sur la plaque motrice ; en réalité ce sont les produits d'hydrolyse, cholinethiol et cholinesélénol, qui sont de puissants dépolarisants de la membrane efférente.

- La substitution progressive de groupements éthyles aux radicaux méthyles fixés sur l'azote quaternaire se traduit par une chute brusque de l'action cholinergique au-delà du dérivé monoéthylé, l'action muscarinique étant d'ailleurs moins affectée que l'action nicotinique.

- La présence d'un atome de phosphore ou d'arsenic à la place de l'azote rend le composé moins puissant que le dérivé monoéthylé précédent.

- L'acétyl-α-méthylcholine a un effet nicotinique tandis que l'acétyl-β-méthylcholine est plutôt muscarinique.

Par conséquent, toute modification chimique du cation Ach rend presque chaque fois son action plus spécifique; elle indique que les récepteurs cholinergiques des diverses synapses (molécules protéiniques, rappelons-le) ne sont pas identiques : s'ils acceptent tous l'Ach c'est que ce cation souple, flexible et peu encombrant, peut s'adapter à chaque récepteur. Il pourrait même se produire une adaptation réciproque. Cette adaptation serait plus ou moins gênée et imparfaite suivant les récepteurs, avec la plupart des cations dérivés de l'Ach.

La structure exacte de ces récepteurs est inconnue, celle des Ach E le reste en grande partie. On admet l'existence de deux sites de fixation de l'Ach, l'un estérasique agissant sur le groupement $-O-CO-CH_3$, l'autre anionique attirant la tête cationique, ceci pour la formation d'un complexe Ach ~ R ou Ach ~ Ach E.

(*) BERGEL F. (1951) J. Pharm. Pharmacol., 3-385

1-3 CHOLINOMIMETIQUES ET CHOLINOLYTIQUES POST-SYNAPTIQUES

Les expériences pharmacologiques ont porté sur une foule de substances synthétiques et naturelles (avec leurs dérivés); leur activité post-synaptique s'avère généralement plus spécifique que celle du médiateur, avec effet prédominant sur certaines jonctions seulement. La dose optimale dépend de la nature du composé et aussi de la sensibilité de l'individu. Néanmoins, elles ont été souvent réparties en pharmacologie comme indiqué ci-après et le tableau I,1 en donne quelques exemples parmi les plus connus.

a) - Cholinomimétiques

Ces substances sont des agonistes favorisant le passage de l'influx nerveux; mais au-delà d'une dose-seuil, leur excès provoque une inhibition par dépolarisation membranaire persistante (directe ou indirecte) qui cesse après élimination, destruction par hydrolyse, ou déplacement par l'Ach.

Les parasympathomimétiques directs agissent sur les récepteurs périphériques (effets muscariniques). Ce sont des dépolarisants, hydrolysables ou non par l'enzyme avec les conséquences qui viennent d'être mentionnées; l'accumulation d'agoniste sur le récepteur provoque de toute façon des effets stimulants dans une première phase.

Les excitants ganglionnaires par leurs effets nicotiniques agissent sur les ganglions para- et orthosympathiques (action double et biphasique) et entraînent des effets périphériques.

Les stimulants du muscle strié sont des dépolarisants spécifiques de la plaque motrice, d'où contraction des fibres musculaires.

Les parasympathomimétiques indirects, ou anticholinestérasiques, inhibent l'hydrolyse enzymatique de façon réversible ou plus ou moins irréversible. Ils favorisent donc indirectement l'action des cholinomimétiques hydrolysables sur les récepteurs membranaires, mais la prolongation de cette action peut être néfaste.

b) - Cholinolytiques

Ces substances s'opposent à la transmission de l'influx soit par dépolarisation prolongée de la membrane (agonistes), l'excitation initiale étant suivie de paralysie, soit par opposition à toute dépolarisation (antagonistes), la paralysie s'établissant d'emblée, soit encore par action biphasique mixte.

Comme précédemment, ils agissent suivant le cas :

- au niveau des synapses périphériques parasympathiques : ce sont les parasympatholytiques à effets antimuscariniques.

- au niveau des ganglions ortho- et parasympathiques : il s'agit des ganglioplégiques à effets anti nicotiniques.

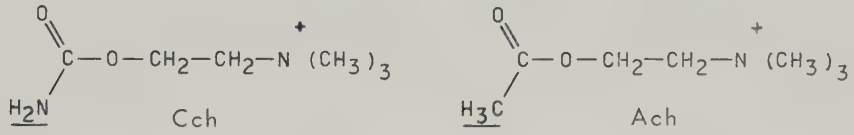
	Cholinomimétiques	Cholinolytiques
Jonctions parasympathiques périphériques	parasympathomimétiques directs Acétylcholine (Ach) h Acétyl-β-méthyl Choline h Acétyl (thio ou séléno) Ch h Choline (Ch) (D) Muscarine (M) Carbamoylcholine (Cch) Tétraméthylammonium (TMA)	parasympatholytiques Ach, Ch, (D) Succinyldicholine h Atropine Scopolamine
Ganglions nerveux	excitants ganglionnaires Ach h Nicotine (d) TMA et Ch et certains de ses esters Alcaloïdes (conine, lobéline) Acétyl-α-méthyl Ch h	ganglioplégiques Ach, Ch, nicotine (D) Méthoniums (penta - et hexa -) Tétraéthylammonium (TEA) Spartéine
Plaque motrice	excitants du muscle strié Ach, Acétyl-β-Méthyl Ch, Cch Ch (D) TMA	curarisants dépolarisants : Succinyldicholine Méthoniums (déca-) Hexaméthylène 1,6 bis Cch non dépolarisants : Alcaloïdes de curares de calebasse dont la D - tubocurarine Triéthylate de gallamine
Acétylcholinestérase (Ach E)	anticholinestérasiques (parasympathomimétiques indirects) réversibles : Esérine Prostigmine, Pyridostigmine Tensilon difficilement réversibles : Diisopropylfluorophosphonate (DFP) Tétraéthylpyrophosphate (TEPP) Parathion Gaz de combat (Sarin, Tabun)	D forte dose d faible dose h hydrolysable par Ach E

Tableau I,1 : Quelques cholinomimétiques et cholinolytiques (action prédominante)

- au niveau de la plaque motrice : on a là les paralysants des muscles striés (ou curarisants).

De même que pour l'acétylcholine, il correspond à chaque composé actif "de base" des isologues ou des homologues dont les propriétés pharmacodynamiques varient en intensité ou changent nettement.

Ainsi, la carbamoylcholine (Cch) dérive directement de l'acétylcholine en remplaçant le radical $-CH_3$ du groupement acétyle par le radical $-NH_2$.



Cette substitution confère à la Cch la résistance à l'hydrolyse enzymatique, ce qui en fait un parasympathomimétique très actif et même toxique. Mais cette activité est altérée, comme pour l'Ach, lorsque des radicaux alkyles sont substitués aux méthyles.

Un autre exemple dans le groupe des cholinolytiques est celui des méthoniums, cations qui sont insensibles eux aussi à l'AchE. Ils possèdent à chaque extrémité de la chaîne polyméthylénique le groupement triméthylammonium de l'Ach :

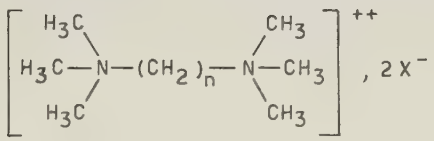
$$(CH_3)_3^+ N - (CH_2)_n - N^+(CH_3)_3$$

Dans cette série ($n \geq 2$) se manifestent deux maximums d'activité intéressants : pour n = 5 et 6 l'action prédominante est ganglioplégique, alors que pour n=10, le composé est curarisant.

Nous avons considéré ces deux cas : carbamoylcholine et dérivés d'une part, méthoniums d'autre part; nous allons maintenant rappeler les aspects essentiels de leur activité pharmacologique avant de présenter l'analyse cristallographique de plusieurs termes de ces deux séries d'ammoniums quaternaires substitués.

I-4 SERIES DES METHONIUMS ET DE LA CARBAMOYLCHOLINE

4-1 Méthoniums



Quelques termes de la série des polyméthylènes-bis α,ω (triméthylammonium) sont connus depuis plus d'un siècle (1859 : synthèse de l'iodure de l'hexaméthonium par Hofmann). Leurs propriétés "curarisantes" à l'égard d'animaux ont été signalées par plu-

sieurs auteurs dès 1907 (* 1).

L'étude systématique de la série des dihalogénures débute en 1948 : on la doit simultanément à Barlow et Ing et surtout à Paton et Zaimis qui en ont exposé les propriétés pharmacologiques (1949), puis ont fait une revue générale des méthoniums (1952) pour n compris entre 2 et 12 et pour n = 18.

Il s'en dégage cinq points principaux :

- les composés agissent sous forme cationique. Ils ne sont pas métabolisés dans l'organisme mais ils franchissent difficilement la plupart des membranes cellulaires;
- les termes penta-et hexaméthonium possèdent la plus forte action ganglioplégique ;
- le deuxième maximum d'activité apparaît pour le décaméthonium qui provoque un blocage neuromusculaire (curarisante);
- le dodécaméthonium présente certaines propriétés muscariniques et anticholinestérasiques;
- du dodéca- à l'octodécaméthonium, l'activité antibactérienne et tensioactive croît.

Nous retiendrons les propriétés concernant les paralysies ganglionnaire et neuromusculaire induites par ces composés à deux groupements ammoniums quaternaires.

1/1 Inhibition ganglionnaire

Les méthoniums à chaîne assez courte sont des ganglioplégiques d'emblée, ne provoquant pas d'excitation préliminaire comme la nicotine.
Les puissances relatives sur la membrane nictitante du chat sont les suivantes (* 2) :

C4 : 2 C5 : 80 C6 : 100 C7 : 10 C8 : 2

Ils sont compétitifs vis-à-vis de l'Ach, du tétraméthylammonium, de la nicotine. Ils sont dépourvus d'interaction avec les cholinestérases et sont encore plus spécifiques que le tétraéthylammonium et la d-tubocurarine dont ils n'ont pas les effets secondaires.

Les effets physiologiques sur l'homme ont été très détaillés pour l'hexaméthonium ou C 6, composé le plus actif (* 3), et il est signalé que le tétraméthonium et le penta-

(* 1) Les alkyltriméthylammoniums à un seul groupement quaternaire sont généralement des excitants et non des paralysants.

(* 2) Les méthoniums sont couramment désignés par la lettre C suivie du nombre n de CH_2 contenus dans la chaîne : C 6 = hexaméthonium.

(* 3) PATON W.D.M (1951-1952) Brit.Med.Bull. 8-4-310.

méthonium sont respectivement beaucoup moins et légèrement moins actifs que C 6 : la puissance ganglioplégique des termes supérieurs est faible ou nulle.

D'autre part, l'action de quelques homologues de C 6 a été étudiée sur les animaux (* 1) : il en ressort que le dérivé monoéthylé est un ganglioplégique plus puissant (résultat identique pour C 5), tandis que le dérivé triéthylé se révèle être un paralysant musculaire.

1/2 Paralysie neuromusculaire

La paralysie neuromusculaire est maximale avec le décaméthonium ou C 10, qui est le seul utilisé en thérapie humaine. Les termes voisins sont moins puissants (C 8 l'est cinq fois moins par exemple sur le chat). Cette paralysie biphasique (* 2) débute par une légère excitation du muscle strié, ce qui traduit un mode d'action acétylcholinomimétique par dépolarisation membranaire; elle se poursuit par un blocage rapide de la transmission suivie de déblocage, puis le blocage s'établit à nouveau et très lentement dans la deuxième phase, après pénétration de la substance dans la fibre musculaire (* 3).

A titre d'exemple, voici quelques valeurs de puissance paralysante relative sur le tibial antérieur du chat :

C 5 : < 0,1	C 6 : < 0,1	C 7 : 16	C 8 : 19	
C 9 : 83	C 10 : 100	C 11 : 50	C 12 : 33	d-tubocurarine : 10

L'action de C 10 se différencie nettement de celle de la d-tubocurarine, laquelle est une substance non dépolarisante qui provoque une réduction lente du potentiel membranaire et abolit ainsi la contraction musculaire de façon progressive.

Le tétraéthylammonium, C 5, C 6 et la d-tubocurarine sont des antagonistes de C 10; la néostigmine ne l'est pas.

On constate que l'activité paralysante du décaméthonium sur des animaux diminue quand les radicaux méthyles sont remplacés par des radicaux alkyles (* 4).

A première vue, l'activité des méthoniums est liée à la longueur de la chaîne polyméthylénique et à la longueur totale du cation. La spécificité d'action indique des dispositions différentes pour les récepteurs ganglionnaires et neuromusculaires : le nombre optimum de chaînons entre les têtes cationiques triméthylées, qui apparaît égal à cinq ou six pour les ganglioplégiques et à dix pour les curarisants, pourrait caractériser l'écartement des sites anioniques sur le récepteur. Mais on ne sait pas si ces cations agissent sous leur forme allongée ou sous une forme plus ou moins

---

(* 1) WIEN R., MASON D.F.J. (1951) Brit.J.Pharmacol. 6-611
(* 2) TAYLOR D.B. (1965) Physiol.Rev.U.S.A. 45-3-523.
(* 3) WASER P.G. (1968) J.Nucl. Biol.Med. 12-1-4.
(* 4) BARLOW R.B., ROBERTS T.D.M., REID D.A. (1953) J.Pharm.Pharmacol., 5-35.

repliée (*). On ne sait pas non plus si la distance entre les sites anioniques des récepteurs est reflétée par la distance entre les atomes d'azote quaternaire puisque ceux-ci sont pratiquement masqués par leurs substituants : les méthyles liés à chaque N(IV) ne joueraient-ils pas un rôle plus important que cet azote dans la fixation des têtes cationiques ? Déjà apparaissent quelques problèmes qui seront repris plus loin.

4-2 Carbamoylcholine et dérivés $\left[H_2N—COO—CH_2—CH_2—N\ R_2\ R'\right]^+$

L'ester carbamique de la choline ressemble beaucoup par sa formule à l'Ach, mais il s'en distingue par des effets plus marqués, que ce soit au niveau parasympathique (effets muscariniques) ou au niveau ganglionnaire (effets nicotiniques). De plus, ses propriétés curarisantes sont analogues à celles de la d-tubocurarine. C'est le dérivé le plus actif et le plus toxique de la choline du fait qu'il est très peu sensible à l'Ach E; on note même une légère action anti-pseudo-cholinestérasique. Il manifeste sur certaines espèces animales une action pré-synaptique.

Plusieurs auteurs ont étudié l'effet du remplacement de certains atomes par d'autres groupements. Hazard et ses collaborateurs ont choisi de substituer à un ou plusieurs méthyles du groupement quaternaire divers radicaux alkyles. Les variations des propriétés cholinergiques (a - iléon isolé de cobaye) et curarisantes (b - chute de la tête du lapin) sont les suivantes :

($R = CH_3$; $R' = C_2H_5$; $R'' = CH_2 - C_6H_5$)

	R_3	R_2R'	RR'_2	R'_3	R_2R''	R'_2R''	Ach	d-tubocurarine
(a)	20-50	0,2 - 0,5	0,07 - 0,2	0,002	0	0	100	0
(b)	70	24	0,001	0,001	0,002	0,007	0	100

L'activité parasympathomimétique tout comme l'action curarisante (analogue à celle du décaméthonium) diminue à la première substitution. Sa décroissance est plus importante pour les autres remplacements et elle s'accompagne d'un changement du mécanisme de la curarisation qui passe du type acétylcholinomimétique au type acétylcholinocompétitif.

L'exagération des effets acétylcholinomimétiques de la carbamoylcholine est due à la présence du groupement amine qui modifie l'état électronique du groupement terminal -O-CO-R et qui établit aisément des liaisons hydrogène (nous le verrons à l'état solide), alors que le groupement méthyle dans l'Ach est inerte. L'interaction avec le site estérasique du récepteur est sans doute perturbée. Par contre, le comportement de la tête cationique triméthylée doit être

---

(*) Dans la série acétylénique correspondante $\left[(CH_3)_3\ N-CH_2-(C\equiv C)_n-CH_2-N(CH_3)_3\right]^{++}$, à chaîne rigide, l'activité curarisante est maximale pour n = 3 (mais inférieure (40%) à celle du décaméthonium), soit une distance entre les atomes d'azote quaternaire égale à 11,2 Å au lieu de 14 Å dans C 10 (D. Kupfer-Tsoucaris).

le même que pour l'Ach, mais l'augmentation de la taille du groupement ammonium quaternaire diminue nettement l'activité.

1-5 RAISONS D'UNE ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE

En nous proposant de déterminer les structures cristallines de certains composés des deux séries dont nous avons vu les principales propriétés pharmacologiques, notre but était d'apporter quelques éléments sur les conformations les plus stables de ces cations (non isolés) et sur les modes possibles de leur fixation sur les récepteurs cholinergiques.

Tout d'abord, il s'agit de mieux connaître l'aptitude des cations à se déformer (donc à se modeler sur un récepteur) et de déterminer leurs conformations préférentielles dans un milieu condensé, ici le milieu solide. P.Pauling et C. Chothia ont étudié les structures d'un certain nombre de dérivés actifs de la choline et de l'acétylcholine; après comparaison avec notamment la muscarine et la nicotine, ils ont formulé une hypothèse sur les conformations cationiques propices à l'activité muscarinique et nicotinique.

Nous avons voulu examiner pour notre part les conformations des cations méthoniums (peu déformables) et celles du radical carbamoylcholine (plus déformable) dans plusieurs structures cristallines.

En deuxième lieu, nous avons considéré les interactions moléculaires. L'aptitude des divers groupements du corps moléculaire à se lier à d'autres molécules (dont l'eau), d'autres anions ou d'autres radicaux organiques apparaît dans les cristaux. Nous avons examiné les relations qu'établissent les méthylènes de chaque chaîne (en particulier dans les méthoniums), l'oxygène ester et le groupement carbamate (dans la série de la carbamoylcholine), et surtout les têtes cationiques dans les deux séries.

BIBLIOGRAPHIE

PRINCIPAUX OUVRAGES ET ARTICLES CONSULTES

A - Biologie et Physiologie cellulaire

BERKALOFF A., BOURGUET J., FAVARD P., GUINNEBAULT M. (1967) Hermann - Paris.

- Nerve, muscle and synapses

KATZ B. (1966) Mac Graw Hill Comp. - New York

- The Encyclopaedia of Biochemistry

WILLIAMS R.I., LANSFORD E.M (1967)
Reinhold Publ.Corp. - New York.

- Pharmacodynamie biochimique

BACQ Z.M., CHEYMOL J., DALLEMAGNE M.J., HAZARD R.,
LABARRE J., REUSE J.J., WELSH M., (1961) Masson et Cie - Paris.

- Chemical aspects of the autonomic nervous system

TRIGGLE D.J. (1965) Acad.Press. London - New York

B - Acétylcholine, cholinergiques et anticholinergiques

CHEYMOL J., (1969) Prod. et Probl.Pharmaceut., 24-1-6

- Revue de quelques structures médicamenteuses présentant un lien logique avec l'acétylcholine.

REY A., BARBE J., (1967) - Chimie Thérap., 6-469 ; (1968)
Chimie Thérap., 1-71 (100 références).

- The pharmacological action of polymethylene-bis (trimethylammonium) salts

PATON W.D.M., ZAIMIS E.S., (1949) Brit.J.Pharmacol., 4-381

- The methonium compounds

PATON W.D.M., ZAIMIS E.S., (1952) Pharmacol.Rev., 4-219 (187 références).

- Remplacement progressif des radicaux méthyles de la carbamoylcholine par des radicaux éthyles. Conséquences pharmacodynamiques.

CHEYMOL J., CHABRIER P., SEKERA A., GAY Y., (1960)
Thérapie, XV - 947.

- Contribution à l'étude chimique et pharmacologique des aminoesters d'acides carbamiques et de leurs sels d'ammoniums quaternaires.

HAZARD R., CHEYMOL J., CHABRIER P., SEKERA A.,
ECHEFIALAIRE R., (1961) Bull.Soc.Chim., 2087.

CHAPITRE II

RECHERCHE DES STRUCTURES CRISTALLINES

PARTIE EXPERIMENTALE - METHODE DE CALCUL

Nous indiquerons dans ce chapitre l'origine des produits des deux séries et les résultats des cristallisations. Puis nous décrirons rapidement le processus de détermination des structures cristallines dont les résultats sont exposés et analysés dans la II° partie.

2-1 ORIGINE DES PRODUITS

Les méthoniums ont pour formule générale :

$$\left[(CH_3)_3 N\text{-}(CH_2)_n - N(CH_3)_3\right]^{++}, \quad 2X^- \qquad X^- = Br^-, Cl^-$$

Des échantillons de dibromures de penta-, hexa- et décaméthonium (n = 5, 6, 10) ont été reçus des Laboratoires Delagrange, et la Nutritional Biochemical Corporation (Cleveland, Ohio) a fourni le dichlorure d'hexaméthonium (n = 6).

Nous avons synthétisé les termes manquants de la série des dibromures ($4 \leqslant n \leqslant 12$) selon la méthode de Barlow et Ing (1948) : une solution eau-alcool de dibromoalcane et de triméthylamine en excès est chauffée vers 95°C pendant 5 à 12 heures. Le produit de la réaction est recueilli par évaporation des eaux-mères ou par addition d'acétone et filtration.

Ce sont des solides blancs, hydratés, parfois hygroscopiques, solubles dans l'eau et les alcools, insolubles dans l'éther et l'acétone.

La carbamoylcholine et ses dérivés répondent à la formule :

$[H_2N-COO-(CH_2)_2-NR_2R']^+ , Br^-$ $\quad R = -CH_3 , -C_2H_5$; $R' = -CH_3 , -C_2H_5 , -CH_2-C_6H_5$

La préparation effectuée par Hazard et ses collaborateurs (1961) consiste à faire agir dans l'acétone à température ordinaire le bromoalcane BrR' sur le carbamate de β-diméthyl- ou β-diéthylamino éthyle. Au bout de quelques heures, le produit d'addition a précipité .

Ces sels sont des poudres blanches, anhydres, solubles dans l'eau et les alcools, insolubles dans l'acétone.

2-2 CRISTALLISATIONS

La plupart des termes ont cristallisé plus ou moins facilement, à l'air libre et à température ambiante, par évaporation de solutions alcooliques (* 1); nous avons utilisé divers alcools, jusqu'au butanol, soit purs, soit mélangés entre eux ou avec des non-solvants.Les méthoniums ont donné des cristaux hydratés (* 2) et pour certains termes, nous avons recueilli des prismes développés suivant divers axes cristallographiques, souvent principaux (ACP).

Nous énumérons simplement les résultats :

Méthoniums

n = 7, 11, 12	aucun monocristal (poudre).
4	prismes développés suivant 2 ACP.
5	empilement de monocristaux imparfaits et hygroscopiques.
6 (bromure)	cristaux maclés (deux individus séparables).
6 (chlorure)	prismes développés suivant quatre axes dont les trois ACP.
8	prismes développés suivant trois axes dont deux ACP.
9	cristaux maclés (n individus inséparables).
10	cristaux maclés.

Carbamoylcholine et dérivés :

- ont cristallisé sous forme anhydre et plus ou moins bien, les cinq termes pour lesquels :

R	CH_3	CH_3	CH_3	C_2H_5	C_2H_5
R'	CH_3	C_2H_5	$CH_2C_6H_5$	CH_3	$CH_2C_6H_5$

(* 1) Les solutions aqueuses des méthoniums se sursaturent facilement à cause de leur viscosité et se prennent en masse.

(* 2) Nous avons tenté d'obtenir des cristaux anhydres en partant de produits secs et en atmosphère déshydratée mais sans succès.

- ont mal cristallisé ou n'ont rien donné les deux termes suivants :

R	C_2H_5	C_4H_9
R'	C_2H_5	$CH_2-C_6H_5$

Nous avons finalement choisi :

trois méthoniums pairs (*)

dibromure de tétraméthonium	n = 4	$X = Br^-$
dichlorure d'hexaméthonium	n = 6	$X = Cl^-$
dibromure d'octaméthonium	n = 8	$X = Br^-$

et quatre carbamates ($X = Br^-$)

carbamoylcholine	$R = R' = CH_3$
méthyl-4 carbamoylcholine	$R = CH_3$ $R' = C_2H_5$
phényl-4 carbamoylcholine	$R = CH_3$ $R' = CH_2 - C_6H_5$
diméthyl-5,6 phényl-4 carbamoylcholine	$R = C_2H_5$ $R' = CH_2 - C_6H_5$

2-3 ANALYSE RADIOCRISTALLOGRAPHIQUE

Un cristal irradié dans certaines conditions par des rayons X monochromatiques les diffracte. La densité électronique de la maille unité dont les maximums correspondent aux positions atomiques, est la transformée de Fourier (T.F.) des facteurs de structure F_o (H) (voir Eq.1 en annexe du chapitre). Ceux-ci sont proportionnels aux amplitudes diffractées. L'expérience permet d'atteindre les modules $|F_o(H)|$: il reste à déterminer par le calcul leurs phases respectives $\Phi(H)$, soit directement - méthodes des phases - , soit indirectement - méthodes d'essai etd'erreur avec hypothèse sur les positions atomiques -

3/1 Données expérimentales

Le processus de mesure a été le même pour chaque cristal.

Trois sortes de diagrammes de diffraction de rayons X ont été enregistrés avec la radiation Kα du cuivre : diffractogrammes de poudre (graphiques), diagrammes de monocristal tournant ou oscillant (sur pellicule photographique, dans une chambre de rayon $240/2\pi$ mm), séries de rétigrammes (rétigraphe de rayon 40 mm, à dispositif intégrant, technique des expositions multiples sur films).

Nous avons déduit le système cristallin et le groupe spatial des extinctions systématiques relevées sur les rétigrammes. Les paramètres de la maille cristalline, mesurés à 0,2 - 0,4 % près sur les diagrammes de monocristal, ont été précisés dans les cas favorables sur les diffractogrammes de poudre (étalon interne : quartz).

(*) Les structures des termes n = 6 et 10, $X = Br^-$, ont été déterminées par LONSDALE (1965).

Les intensités diffractées I(H), calculées d'après le degré de noircissement des taches H (* 1) des rétigrammes comparées visuellement avec une échelle de référence, n'ont subi aucune correction d'absorption (les cristaux avaient une section relativement faible, inférieure à 0,1 mm^2). En multipliant ces intensités par les facteurs de Lorentz et de polarisation, nous avons obtenu les quantités $|F_o(H)|^2$ ou carrés des facteurs de structure observés, ensemble de base pour les calculs suivants.

3/2 Recherche des structures et calculs

La présence d'halogènes (chlore, brome) dans chaque structure nous a fait choisir une méthode de résolution indirecte très classique, la "méthode de l'atome lourd", que nous ne redécrirons pas (* 2).

Nous avons travaillé de façon générale sur les projections principales des fonctions de Patterson ou des fonctions-différence partielle, et dans des cas particuliers, sur sections de l'espace de Patterson, projections généralisées et sections de densité. Ces dernières ont été calculées sur ordinateur IBM-7094 et IBM-360-44. Les autres ont été réalisées grâce au photosommateur optique de Von Eller (1955) avec des données calculées sur ordinateur IBM-1620.

Les calculs des facteurs de structure (Eq.2) et l'affinement des paramètres atomiques par la méthode des moindres carrés (Eq.4) ont été effectués sur ordinateurs IBM-1620 et IBM-360-44. Nous avons utilisé sur le premier des programmes écrits au laboratoire, sur l'autre le programme d'Ahmed (* 3), dans lesquels les termes diagonaux ou les blocs diagonaux de la matrice de résolution des équations normales sont seuls pris en considération. La pondération des données suivant un schéma simple (Eq.3) a favorisé la convergence des affinements.

Les paramètres résultants sont entachés d'incertitude : elle est évaluée d'après l'écart quadratique moyen de ces paramètres et des facteurs de structure (écart-type σ, Eq.5). Les longueurs et les angles de liaisons trouvés pour la molécule diffèrent plus ou moins des valeurs de référence : le "test en t" associé à une probabilité d'erreur fortuite P (dont nous avons fixé le seuil à 0,01) indique si ces différences ont une signification (Cruickshank, 1953).

De même, le "test en χ^2" est utile pour comparer plusieurs valeurs expérimentales entre elles avant de calculer leur valeur moyenne pondérée (Eq.6).

Nous avons alors toutes les données pour examiner la conformation cristalline de la molécule et terminer l'analyse de la structure par l'étude des relations intermoléculaires (proximités et liaisons).

(* 1) H représente les indices h, k, l habituels (réflexion sur la famille de plans (h k l)).

(* 2) cf. par exemple les ouvrages de LIPSON (1968), BUERGER (1960) et Mc LACHLAN (1957).

(* 3) NRC Crystallographic programs for IBM-360 system (1967) F.R. AHMED, S.R. HALL, M.E. PIPPY, C.P. SAUNDERSON - Divisions of Pure Physics and Pure Chemistry - National Research Council - Ottawa.

ANNEXE - Formules de calcul

Eq. 1 $$\rho(x, y, z) = \text{T.F.}\left(F(h\,k\,l)\right) = \frac{1}{V} \sum_{h} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l} F(h\,k\,l) \exp\left(-2\pi i(hx + ky + lz)\right)$$

Eq. 2 $$F(H) = \frac{1}{v_o} \sum_i f_i \exp(i\,2\pi H r_i) \cdot \exp\left(-B_i \left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)\right)^2$$

Eq. 3 - $F_o \neq 0$ $\quad F_M^2 = |Fo_{max}|/10$

$w^2 = 1$ si $|F_o| < |F_M|$

$w^2 = F_M/F_o$ si $|F_o| > |F_M|$

- $F_o = 0$ $\quad F_m = Fo_{min}$

$w^2 = 0$ si $|F_c| < |F_m|$

$w^2 = 1$ si $|F_c| > |F_m|$

Eq. 4 $$dp_i = \frac{\sum_H w\, D(H)\, |\Delta(H)|}{\sum_H w \left(D(H)\right)^2}$$

Eq. 5 $$\sigma^2(p_i) = \frac{\sum_H w\, D^2(H)\, \Delta^2(H)}{\sum_H w\, D^2(H)}$$

$$\sigma(r_i) = \left(\sigma(x_i) + \sigma(y_i) + \sigma(z_i)\right)/3$$

$$\sigma^2(AB) = \sigma^2(A) + \sigma^2(B)$$

$$\sigma^2(\alpha) = \frac{\sigma^2(A)}{AB^2} + \sigma^2(B)\left(\frac{1}{AB^2} - \frac{2\cos\alpha}{AB.BC} + \frac{1}{BC^2}\right) + \frac{\sigma^2(C)}{BC^2}$$

Eq. 6 $$I = \frac{\sum_n (I_n/\sigma_n^2)}{\sum_n (1/\sigma_n^2)}$$

$$\sigma_I = \left(\sum_n (1/\sigma_n)^2\right)^{-1/2}$$

Eq. 1 $\rho(x, y, z)$ densité électronique au point de coordonnées x, y, z dans la maille.

V volume de la maille réciproque ($V = 1/v_o$).

$F(h\,k\,l)$ facteur de structure (c = calculé, o = observé) de la réflexion d'indices h k l.

Eq. 2 $F(H)$ pour $F(h\,k\,l)$

f_i facteur de diffusion de l'atome i (International Tables for X-Ray cristallography (1962) Vol. II - Kynoch Press Birmingham).

r_i position de l'atome i (coordonnées x_i, y_i, z_i)

Eq. 3 w facteur de pondération de la réflexion H.

Eq. 4 p_i paramètre de l'atome i (coordonnées, coefficients d'agitation thermique-isotrope B_i, anisotrope β_{ii}, -).

$D(H)$ pour $\partial|F_c(H)|/\partial p_i$: dérivée partielle du facteur de structure calculé par rapport au paramètre p_i.

$\Delta(H)$ pour $K F_o(H) - F_c(H)$ (la quantité $\Delta^2(H)$ est minimisée par la méthode des moindres carrés).

Eq. 5 $\sigma^2(p_i)$ erreur quadratique moyenne sur le paramètre p_i.

AB distance entre les atomes A et B.

ABC angle des atomes A, B et C, de sommet B.

Eq. 6 I valeur moyenne pondérée (n observations), d'écart-type σ_I.

I_n valeur expérimentale, d'écart-type σ_n.

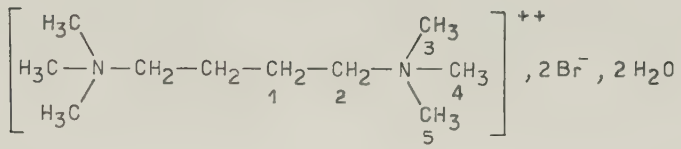
DEUXIEME PARTIE

STRUCTURES CRISTALLINES DETERMINEES

CHAPITRE I

METHONIUMS

I - 1 DIBROMURE DE BIS-1,4 [TRIMETHYLAMMONIUM] TETRAMETHYLENE DIHYDRATE (TETRAMETHONIUM ou C4)



1-1 Données cristallographiques

Système monoclinique, groupe spatial C 2/m

Paramètres de la maille

$a = 21,240 \pm 0,050$ Å
$b = 7,125 \pm 0,015$ Å $\quad \beta = 100°40' \pm 20' \quad V = 849,2 \pm 6$ Å^3
$c = 5,710 \pm 0,015$ Å

Densité calculée : 1,447 pour 2 molécules dihydratées par maille
Densité mesurée : 1,460

F(000) = 380

Nombre de réflexions indépendantes mesurées (Cu Kα) : 657
Nombre de réflexions utilisées dans les calculs : 624

Facteur de reliabilité final : R = 0,110

1-2 Coordonnées atomiques et coefficients de Debye-Waller

(excepté les hydrogènes)

Il y a un quart de molécule par unité asymétrique

	x/a	y/b	z/c	σ (Å)	B_i (Å^2)	Facteur d'occupation
C(1)	0,0212	0	0,1259	0,011	3,7	
C(2)	0,0912	0	0,1079	0,010	3,1	
N	0,1402	0	0,3371	0,008	2,9	
C(3)	0,1438	-0,1711	0,5114	0,013	4,1	
C(4)	0,2074	0	0,3032	0,012	3,9	
C(5)	0,1438	0,1711	0,5114	0,013	4,1	
O(1) (H_2O)	0,0174	0,5000	0,7021	0,031	8,0	0,4
O(2) (H_2O)	0,0070	0,5000	0,5812	0,185	8,6	0,1
O(3) (H_2O)	0,0230	0,5000	0,8755	0,026	6,2	0,4
O(4) (H_2O)	0,0282	0,5000	1,0751	0,115	7,4	0,1
Br	0,3260	0	-0,0128	0,001		
	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
	0,0036	0,0197	0,0320	0,0002	0,0090	0,0049

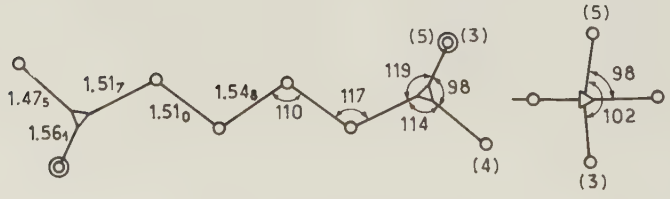
1-3 La molécule cristalline

Longueurs de liaisons

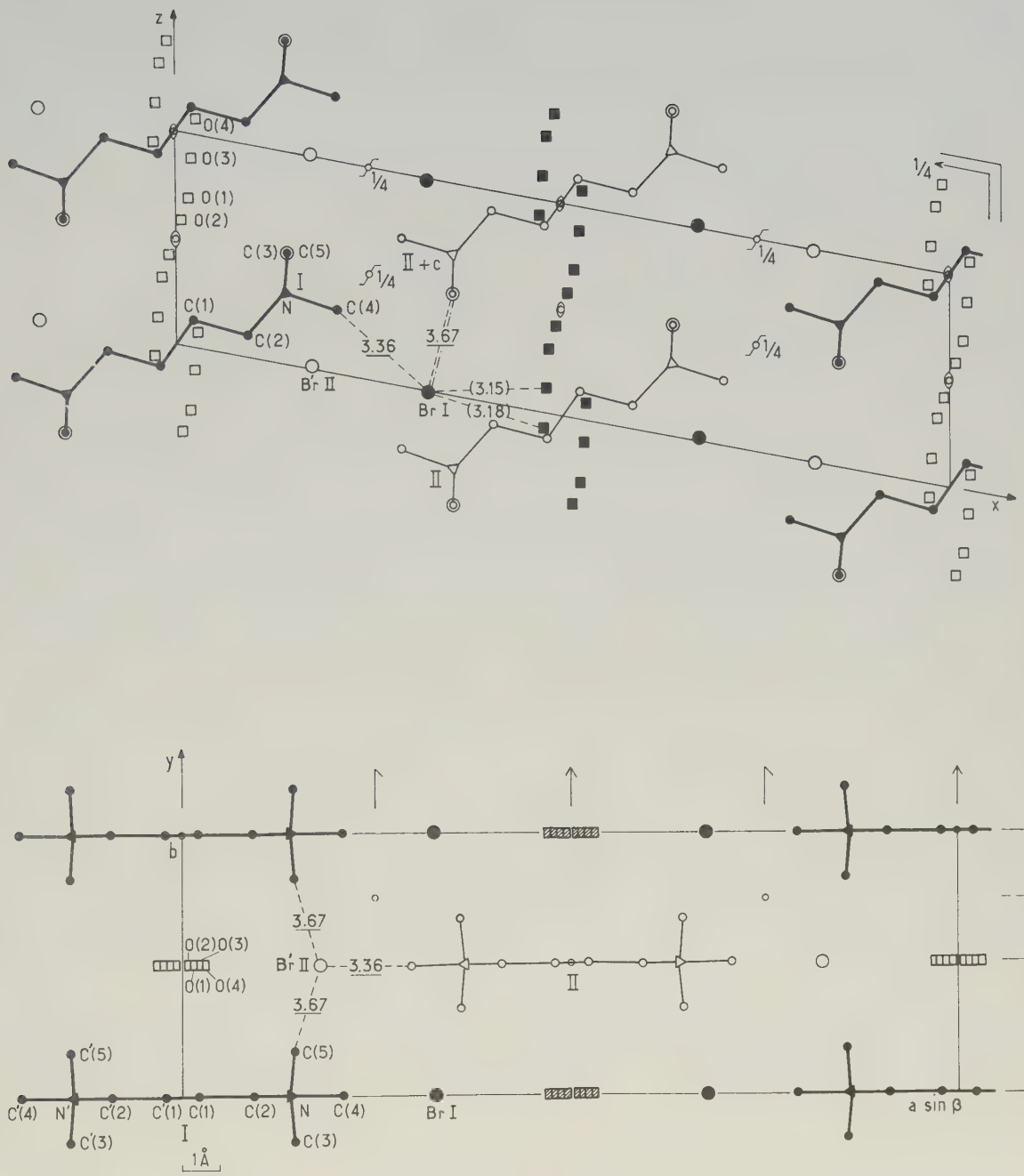
	ℓ (Å)	σ (Å)
C'(1)-C(1)	1,548	0,016
C(1)-C(2)	1,510	0,015
C(2)-N	1,517	0,013
N-C(3)	1,561	0,015
N-C(4)	1,475	0,014
N-C(5)	1,561	0,015

Angles de liaisons

		σ
C'(1)-C(1)-C(2)	110°10'	0°54'
C(1) -C(2)-N	117°42'	0°52'
C(2) -N -C(3)	119°40'	0°48'
C(2) -N -C(4)	114°18'	0°48'
C(2) -N -C(5)	119°40'	0°48'
C(3) -N -C(4)	98°33'	0°48'
C(3) -N -C(5)	102°08'	0°49'
C(4) -N -C(5)	98°33'	0°48'



La molécule centrosymétrique semble régulière bien qu'il y ait des distorsions.



DIBROMURE DE TETRAMETHONIUM (C 4)

Projections de la structure suivant [010] et [001]

La présence de deux atomes de brome pour une seule molécule (le facteur de reliabilité pour le brome seul est égal à 27%), le fait que les hydrogènes représentant 15% de la contribution électronique ont été négligés, enfin la difficulté de localiser exactement l'eau qui est déjà "désordonnée" à la température ambiante, entachent d'une certaine erreur ces résultats. Nous ne considérons pas qu'ils soient très fiables, malgré les écarts-type trouvés.

Remarque sur la haute symétrie de la molécule

Nous avons adopté le groupe spatial C 2/m pour affiner la structure. A part les hydrogènes et quatre méthyles, tous les atomes de la molécule se trouvent sur les plans de symétrie. Il est évident que si nous avions adopté le groupe C 2, ces atomes ne seraient pas strictement contenus dans les miroirs, mais étant donné la présence d'atomes lourds, les faibles écarts au plan n'auraient pas été significatifs.

Il arrive que les molécules cristallines possèdent un élément de symétrie du cristal. On en trouve souvent de centrosymétriques (les autres halogénures de méthoniums pairs le sont pour n = 6, 8 et 10); parfois, elles ne sont pas dédoublées par un axe ou un miroir, mais dans ce dernier cas elles lui sont perpendiculaires et il peut contenir un ou plusieurs des atomes. Moins fréquents sont les cas où la presque totalité des atomes se trouve en position particulière dans le miroir. Kitaïgorodskii (1961) en présente quelques exemples : l'acénaphtène, la β-isoprène-sulfone, le trithioformaldéhyde. Citons également le complexe brome-acétonitrile (Marstokk, 1968) qui, sous forme de groupes centrosymétriques acétonitrile-brome-acétonitrile, se rapproche du cas du dibromure de tétraméthonium avec une symétrie 2/m. Cette même symétrie est observée pour le N, N, N', N' tétraméthyldiamino-benzène-chloranil (De Boer, 1968 a) de groupe spatial C 2/m et l'iodure de N, N, N', N' tétraméthyl-p-diamino-benzène (De Boer, 1968 b) de groupe spatial Pnnm.

Ces cas sont relativement rares et méritent d'être mentionnés : la molécule conserve dans le cristal la symétrie qu'elle aurait à l'état fondamental en "empruntant" les éléments de symétrie cristallographique qui s'accordent avec sa propre symétrie. On remarquera que ces cas vérifient le principe de Curie : le cristal qui s'édifie à partir de la molécule appartient soit à la même classe de symétrie que la molécule (ici la classe 2/m), soit à un surgroupe de cette symétrie.

Dans la série des méthoniums pairs saturés et dihydratés, il ne semble pas que la symétrie de la molécule au delà du terme en C 4 impose celle du cristal, l'existence d'un centre de symétrie mise à part. Ne connaissant pas les structures anhydres, on peut se demander si ce n'est pas dû à la présence de l'eau.

1-4 Proximités et liaisons intermoléculaires

Les plus courtes distances intermoléculaires observées (en Å) sont réunies ci-dessous (** liaison; * contact; *+ contact électrostatique). Les angles intéressants sont portés sur les figures.

C(1,I)...O(4,I-c)	3,58	C(5,I)...C(2,I+c)	3,96 *	O(1,I)...Br'(II+c)	3,47
C(2,I)... C(3,I-c)	3,96 *	C'(4,II+c)	3,92		
C(5,I-c)	3,96 *	Br'(II+c)	3,67 *+	O(2,I)...Br'(II+c)	3,92
O(4,I-c)	3,79	Br'(II)	3,83		
O(4,I-b-c)	3,79			O(3,I)...Br'(II+c)	3,15 **
		Br(I)... C'(3,II+c)	3,67 *+		
C(3,I)... C(2,I+c)	3,96 *	C'(3,II)	3,83	O(4,I)...Br'(II+c)	3,18 **
C'(4,II+c)	3,92	C (4,I)	3,36 *+	C (1,I+c)	3,58
Br'(II-b)	3,83	C'(4,II)	3,93	C (2,I+c)	3,79
Br'(II-b+c)	3,67 *+	C'(4,II+c)	3,93	C(2,I+b+c)	3,79
		C'(5,II-b+c)	3,67 *+		
C(4,I)...C'(3,II+c)	3,92	C'(5,II-b)	3,83		
C'(5,II-b+c)	3,92	O'(1,II+c)	3,47		
Br(I)	3,36 *+	O'(2,II+c)	3,92		
Br'(II)	3,93	O'(3,II+c)	3,15		
Br'(II-b)	3,93	O'(4,II+c)	3,18		

1-5 Organisation de la structure

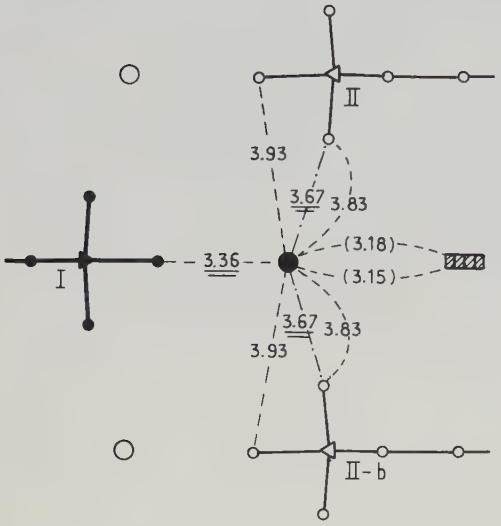
La structure est constituée de feuillets perpendiculaires à l'axe 0z (en 0 et en 1/2) contenant chacun des cations, des anions et de l'eau.

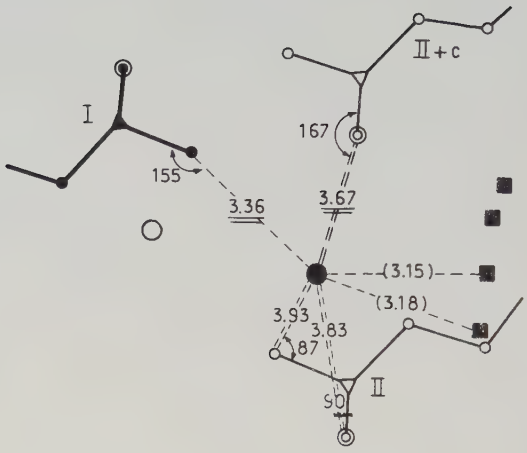
a) dans chaque feuillet, l'inclinaison moyenne de l'axe azote-azote sur l'axe 0x est de 36° et l'on constate un contact méthylène-méthyle entre les molécules I et I-c (distance C(2)...C(3) : 3,96 Å) suivant la direction 0z.

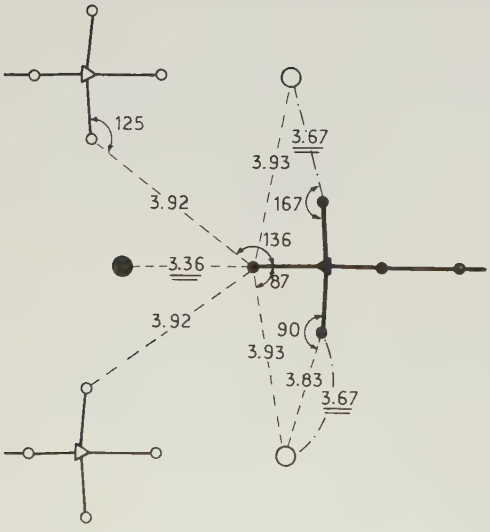
Les liaisons intermoléculaires s'établissent entre le méthyle et l'ion Br^- situés tous deux dans le miroir. La distance C(4)...Br^- est extrêmement courte (3,36 Å) et témoigne d'une liaison sans doute de nature électrostatique très forte. L'angle N-C(4)..Br^-, égal à 155°, montre que le brome se présente dans le creux du méthyle. Si l'on tient compte des rayons de Van der Waals habituellement considérés, la distance devrait être de l'ordre de 3,6 Å. Le raccourcissement observé pourrait indiquer soit une assez forte liaison, soit une déformation de la sphère d'encombrement du brome.

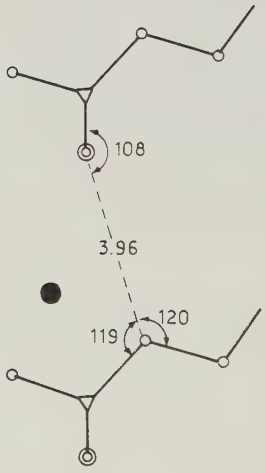
Les molécules d'eau servent de pont entre les halogènes. Il n'est pas possible de préciser les angles ni les distances exactes de l'enchaînement existant puisque l'eau est déjà à température ambiante statistiquement répartie sur 4 positions mal précisées à cause du poids du brome. La déshydratation débute vers 46°C (voir au chapitre II). Il semblerait cependant qu'à température plus basse, chaque molécule d'eau soit liée à une autre molécule H_2O, homologue par rapport au centre de symétrie en (0,0,1/2), et à un ion Br^-, formant ainsi deux liaisons grâce à ses hydrogènes. Une troisième liaison s'établit peut-être avec l'autre molécule symétrique par rapport au centre en (0, 0, 0) et dont un seul hydrogène est engagé avec Br^- : elle peut alors présenter une liaison par son deuxième hydrogène avec une autre molécule d'eau. Mais de toutes façons, dans une telle disposition, les molécules H_2O ne sont jamais très proches de Br^- (3,4 à 3,5 Å) pour conserver entre elles des distances de l'ordre de 2,9 à 3,0 Å. L'environnement de l'eau est alors plan trigonal.

Environnement du brome et des méthyles









L'enchaînement des liaisons dans le feuillet est du type :

$C(4,1)...Br^-(1)...O'(II+c)...O(II)...Br^-'(I+a+c)...C'(4,I+a+c)$

b) entre les feuillets existent des liaisons entre le brome d'un feuillet et deux méthyles des molécules de type (II+c) situées dans les feuillets adjacents. L'interaction est plus faible que dans un feuillet (distances $Br^-(I)...C'(3,II+c)$ et $Br^-(I)...C'(5,II-b+c)$ égales à 3,67 Å). La liaison est presque dans l'axe N-C puisque l'angle C-N.. Br^- vaut 167° : le brome est donc face au creux du méthyle cette fois encore.
Le même atome d'halogène établit d'autre part un contact avec les méthyles de la molécule II.

$C'(3,II)...Br^-$	et	$C'(5,II-b)$	: 3,83 Å
Br^-.. $C'(3,II)-N'(II)$	:	89°55'	
$C'(4,II)...Br^-$	et	$C'(4,II-b)$	: 3,93 Å
Br^-.. $C'(4,II)-N'(II)$	:	87°14'	

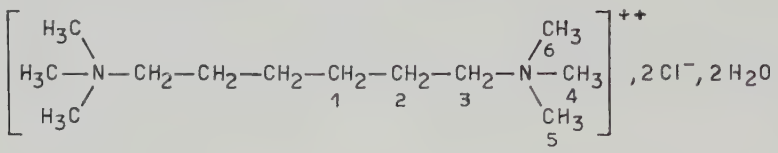
Il faut remarquer la disposition particulière des molécules d'eau. Les cations et les anions sont groupés de façon à laisser le long des directions $(\frac{1}{2}, 0, z)$ et $(0, \frac{1}{2}, z)$ des canaux dans lesquels se placent les molécules d'eau; une élévation de température assez faible suffit à les libérer en brisant les liaisons hydrogène. La réhydratation est assez rapide. Cependant la structure n'a pas le caractère zéolithique classique, car la phase anhydre n'est pas comparable à la phase hydratée.

En conclusion

La cohésion de cette structure en feuillets est assurée dans chaque feuillet par une courte liaison méthyle-brome et par des interactions eau-brome. Entre les feuillets existent des liaisons moins fortes et des contacts brome-méthyle plus ou moins étroits. Cette structure est détruite par déshydratation.

I-2 DICHLORURE DE BIS-1,6 (TRIMETHYLAMMONIUM) HEXAMETHYLENE DIHYDRATE

(HEXAMETHONIUM ou C6 Cl)



2-1 Données cristallographiques

Système triclinique, groupe spatial $P\bar{1}$

Paramètres de la maille :

$a = 8,570 \pm 0,015$ Å $\alpha = 99°09' \pm 20'$
$b = 8,180 \pm 0,015$ Å $\beta = 117°36' \pm 20'$ $V = 457 \pm 1$ Å^3
$c = 7,550 \pm 0,015$ Å $\gamma = 93°42' \pm 20'$

Densité calculée : 1,12 pour 1 molécule dihydratée par maille
Densité mesurée : 1,12

F(000) = 170

Nombre de réflexions indépendantes mesurées (Cu Kα) : 1027
Nombre de réflexions utilisées dans les calculs : 858

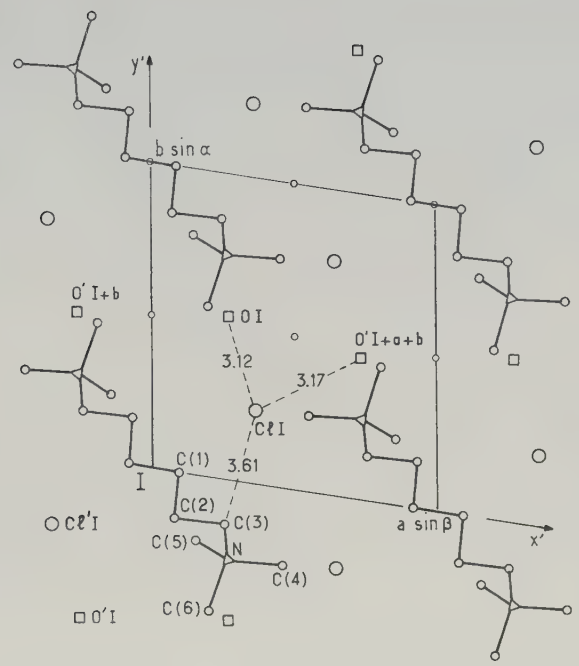
Facteur de reliabilité final : R = 0,123

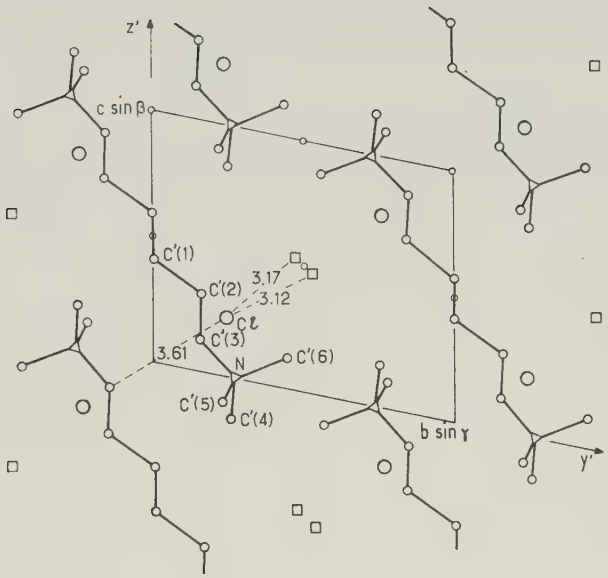
2-2 Coordonnées atomiques et coefficients de Debye-Waller

(excepté les hydrogènes)

Il y a une demi-molécule par unité asymétrique

	x/a	y/b	z/c	σ (Å)	B_i (Å^2)	
C(1)	0,0900	-0,0051	0,5899	0,011	4,3	
C(2)	0,0723	-0,1534	0,6881	0,010	3,8	
C(3)	0,2521	-0,1490	0,8672	0,010	3,4	
N	0,2578	-0,2666	1,0027	0,008	3,1	
C(4)	0,4500	-0,2524	1,1659	0,014	5,7	
C(5)	0,1470	-0,2199	1,1054	0,012	5,0	
C(6)	0,1933	-0,4438	0,8835	0,013	5,2	
O	0,2651	0,5309	0,4693	0,009		
	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
	0,0177	0,0155	0,0333	0,0015	0,0273	0,0044
Cl	0,3602	0,2410	0,2310	0,003		
	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
	0,0203	0,0266	0,0362	0,0139	0,0236	0,0045





DICHLORURE D'HEXAMETHONIUM (C 6 Cl)

Projections de la structure suivant [001] et [100]

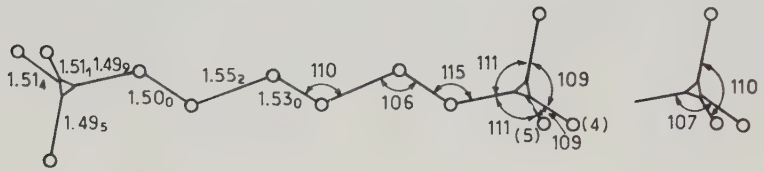
2-3 La molécule cristalline

Longueurs de liaisons

	ℓ (Å)	σ (Å)
C'(1)-C(1)	1,530	0,016
C(1)-C(2)	1,552	0,015
C(2)-C(3)	1,500	0,014
C(3)-N	1,499	0,012
N-C(4)	1,514	0,015
N-C(5)	1,511	0,014
N-C(6)	1,495	0,015

Angles de liaisons

		σ
C'(1)-C(1)-C(2)	110°29'	0°54'
C(1)-C(2)-C(3)	106°40'	0°51'
C(2)-C(3)-N	115°15'	0°50'
C(3)- N - C(4)	107°44'	0°50'
C(3)- N - C(5)	110°54'	0°49'
C(3)- N - C(6)	110°50'	0°48'
C(4)- N - C(5)	108°46'	0°51'
C(4)- N - C(6)	108°42'	0°51'
C(5)- N - C(6)	109°48'	0°51'



La chaîne linéaire est légèrement déformée. Les atomes C(1), C(2), C(3), N et C(4) sont pratiquement coplanaires (écart maximum au plan moyen : 0,08 Å).

La tête cationique a légèrement tourné par rapport au plan moyen des atomes C(1), C(2), C(3) et N, qui fait avec le plan C(3)-N-C(4) un angle de 9°18'.

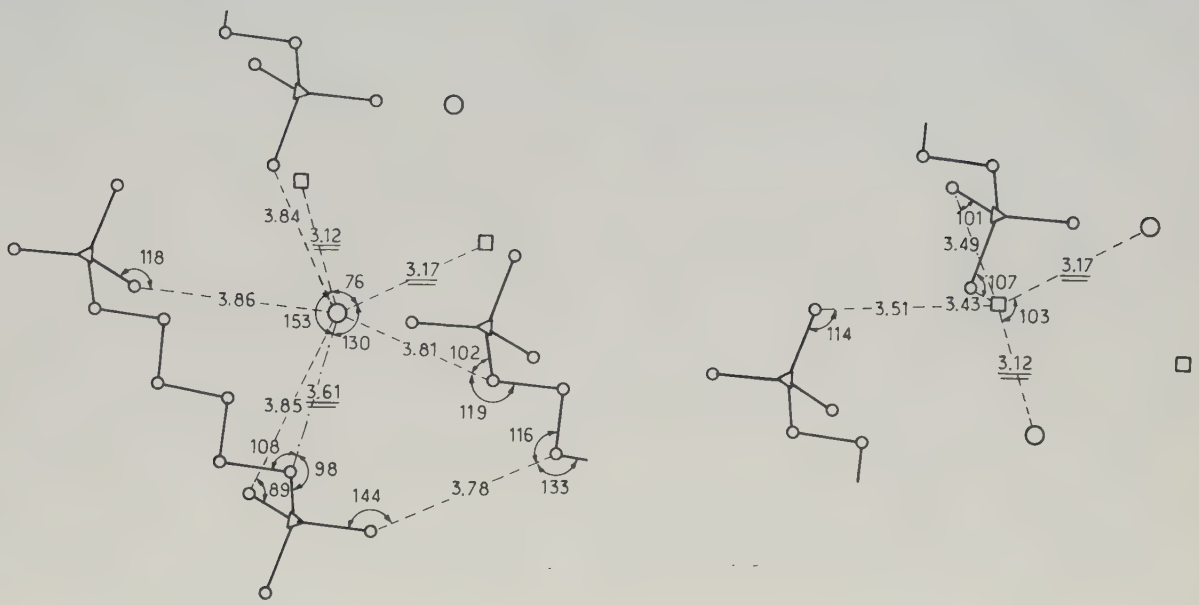
La moyenne des longueurs de liaison C-N est égale à 1,505 ± 0,014 Å.

2-4 Proximités et liaisons intermoléculaires

Les plus courtes distances intermoléculaires observées (en Å) sont réunies ci-dessous (** liaison; * contact; *+ contact électrostatique). Les angles intéressants sont portés sur les figures.

O ...	C'(6)	3,51
	C(5,b-c)	3,49
	C(6,b)	3,43
	Cl	3,12 **
	Cl'(a+b)	3,17 **
C'(1) ...	C(4,-a+c)	3,78 *
C(3) ...	Cl(c)	3,61 *
	Cl'(-c)	3,81
C(4) ...	C'(1,a+c)	3,78 *
	Cl'(a)	4,03
C(5) ...	C'(6,-b+c)	3,92
	O(-b+c)	3,49
	Cl(c)	3,85
	Cl'	3,86
C(6) ...	O(-b)	3,43
	O'	3,51
	C'(5,-b+c)	3,92
	Cl(-b+c)	3,84
Cl ...	O	3,12 **
	O'(a+b)	3,17 **
	C'(3+a)	3,81
	C'(5)	3,86
	C(3,-c)	3,61 *
	C'(4,a+c)	4,03
	C(5,-c)	3,85
	C(6,b-c)	3,84

Environnement du chlore et de l'oxygène



2-5 Organisation de la structure

La structure est formée de feuillets de cations orientés suivant la direction (012). Ils contiennent les molécules d'eau, mais les anions s'en écartent légèrement.

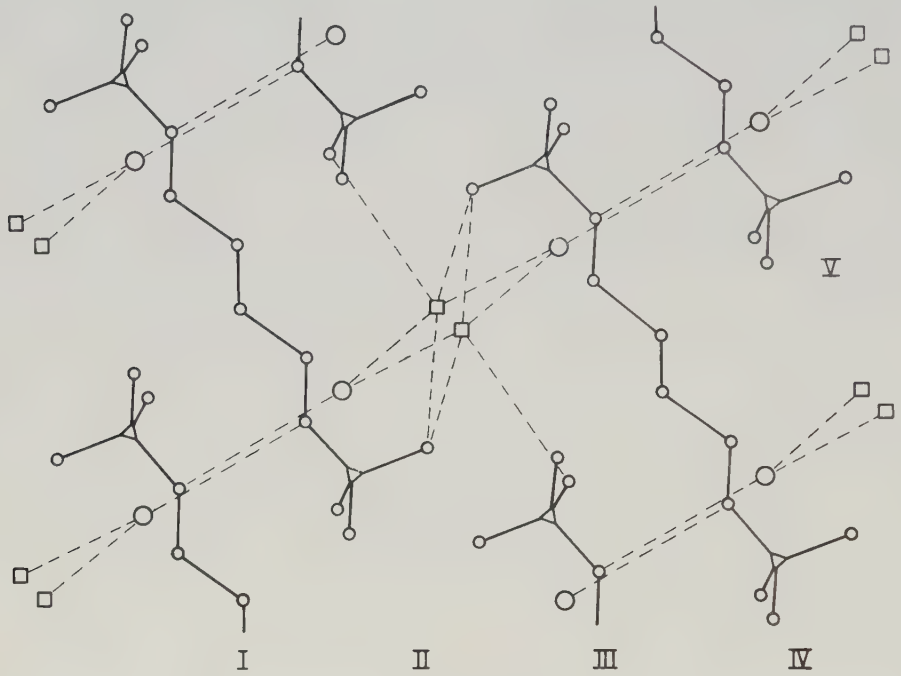
Les cations semblent buter les uns contre les autres au niveau de groupements méthyle et méthylène (C(4)...C'(1,a+c) = 3,78 Å). Les angles :

N - C(4) .. C'(1,a+c)	144°12'
C(4)..C'(1,a+c)-C(1,a+c)	133°32'
C(4)..C'(1,a+c)-C'(2,a+c)	115°58'

sont en faveur d'un contact.

Presque perpendiculairement aux feuillets, un enchaînement carbone-chlore-eau assure la cohésion : deux molécules d'eau et deux ions chlore constituent à peu près un losange (distances Cl^- ...O = 3,12 Å et 3,17 Å), l'eau engageant ses hydrogènes dans ses deux liaisons avec le chlore (Cl^-..O..Cl'(a+b) = 113°); les "sommets chlore" sont liés chacun à un carbone C(3) situé dans les feuillets I et V par exemple, les chlores étant au niveau des feuillets II et IV et les oxygènes dans le feuillet III. La distance Cl^- ...C(3), égale à 3,61 Å, peut être considérée comme une liaison à caractère électrostatique, le carbone en α de l'azote quaternaire N^+ ayant sans doute acquis un caractère positif.

Chaque oxygène est tout juste en contact avec 3 méthyles situés respectivement dans les feuillets II, III et IV (voir figure). Ces angles observés dans l'étude de l'environnement semblent indiquer que 3 hydrogènes pourraient être dirigés vers l'oxygène, mais les distances trouvées ne permettent pas de conclure à la formation de liaisons de type hydrogène.



Il faut remarquer que les molécules d'eau sont situées pratiquement dans l'axe d'un canal parallèle à 0x en (1/2, 1/2). Ceci explique la facilité avec laquelle l'eau est éliminée par élévation de la température. La structure change par suite de réorganisation qui aboutit sans doute à un édifice peu différent du premier, étant donné la rapidité de la réhydratation observée (voir chapitre II).

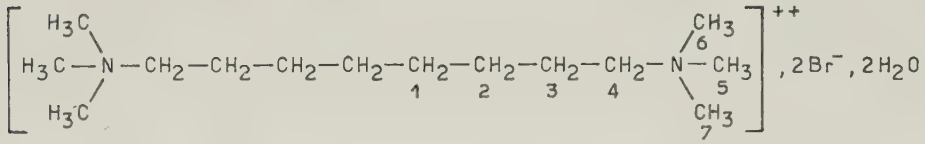
La facilité du passage de la forme anhydre à la forme hydratée, et inversement, prouve que le changement de structure, peut-être par glissement des feuillets l'un sur l'autre et apparition d'un axe 2_1, est peu important.

En conclusion

Les feuillets moléculaires de cette structure sont unis entre eux par l'intermédiaire du chlore qui forme des ponts avec l'eau d'une part et avec un carbone méthylènique en α de l'azote quaternaire d'autre part.

L'eau est nécessaire au maintien de cette structure.

I-3 DIBROMURE DE BIS-1,8 [TRIMETHYLAMMONIUM] OCTAMETHYLENE DIHYDRATE (OCTAMETHONIUM ou C 8)



3-1 Données cristallographiques

Système monoclinique groupe spatial $P2_1/n$

Paramètres de la maille

$a = 8,040 \pm 0,010$ Å
$b = 10,245 \pm 0,010$ Å
$c = 13,060 \pm 0,015$ Å

$\beta = 102°25'$

$V = 1050,0 \pm 3$ Å^3

Densité calculée : 1,347 pour 2 molécules dihydratées par maille
Densité mesurée : 1,353

F(000) = 444

Nombre de réflexions indépendantes mesurées (Cu Kα) : 1105
Nombre de réflexions utilisées dans les calculs : 924

Facteur de reliabilité final : R = 0,111

3-2 Coordonnées atomiques et coefficients de Debye-Waller

(excepté les hydrogènes)

Il y a une demi-molécule par unité asymétrique

	x/a	y/b	z/c	σ(Å)	B_i(Å^2)	
C(1)	-0,0515	0,5411	0,0336	0,015	5,5	
C(2)	-0,1382	0,4465	0,0993	0,016	6,0	
C(3)	-0,2489	0,5303	0,1587	0,016	5,9	
C(4)	-0,3234	0,4314	0,2265	0,015	5,3	
N	-0,4575	0,4885	0,2815	0,013	5,8	
C(5)	-0,6135	0,5279	0,1983	0,018	6,7	
C(6)	-0,5076	0,3825	0,3491	0,018	6,7	
C(7)	-0,3892	0,6040	0,3468	0,018	6,8	
O	0,0590	0,3311	0,4046	0,014		
	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
	0,0430	0,0217	0,0136	0,0012	0,0159	-0,0069
Br	0,3637	0,1514	0,1025	0,002		
	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
	0,0280	0,0218	0,0141	-0,0034	0,0128	-0,0039

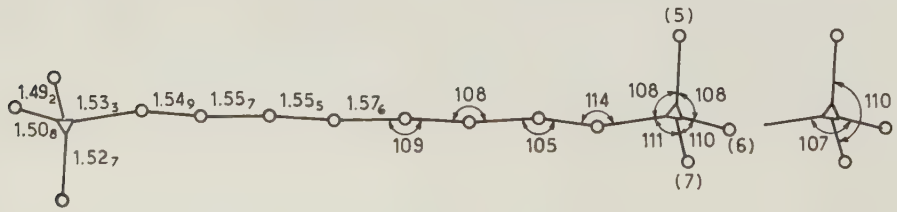
3-3 La molécule cristalline

Longueurs de liaisons

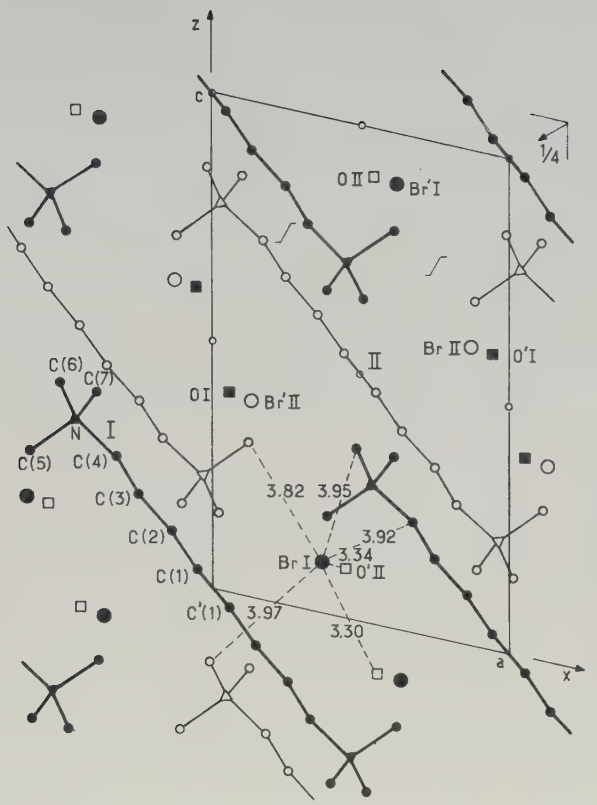
	ℓ(Å)	σ(Å)
C'(1)-C(1)	1,576	0,022
C(1)-C(2)	1,556	0,022
C(2)-C(3)	1,559	0,023
C(3)-C(4)	1,549	0,022
C(4)-N	1,536	0,020
N-C(5)	1,522	0,022
N-C(6)	1,508	0,022
N-C(7)	1,490	0,022

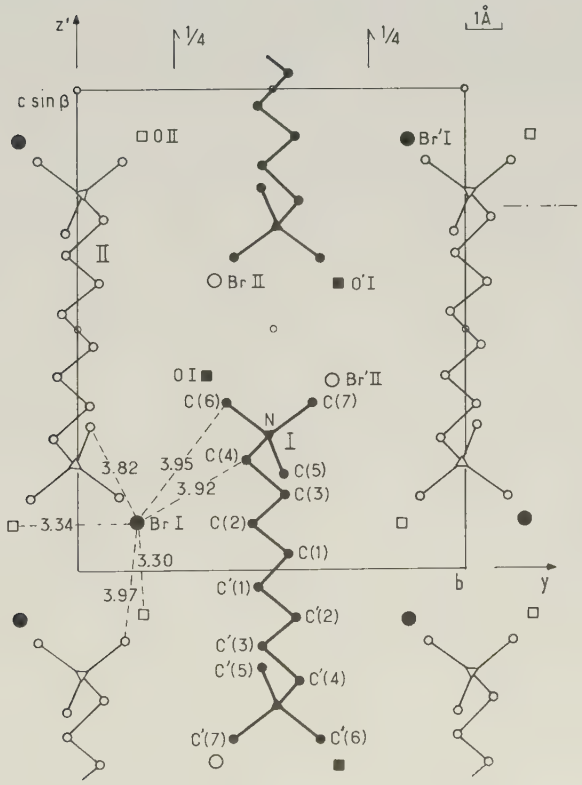
Angles de liaisons

		σ
C'(1)-C(1)-C(2)	109°07'	1°15'
C(1)-C(2)-C(3)	107°45'	1°18'
C(2)-C(3)-C(4)	105°00'	1°17'
C(3)-C(4)-N	114°39'	1°14'
C(4)-N-C(5)	108°39'	
C(4)-N-C(6)	107°44'	1°11'
C(4)-N-C(7)	111°10'	1°12'
C(5)-N-C(6)	108°55'	1°14'
C(5)-N-C(7)	110°22'	1°15'
C(6)-N-C(7)	109°54'	1°15'



Le cation est linéaire. D'après les écarts au plan moyen de la chaîne polyméthylènique (0,09 Å au maximum), on peut la considérer comme plane. Les têtes cationiques ont subi une légère rotation par rapport à la chaîne. Angles et distances interatomiques paraissent satisfaisants. Autour de l'azote, la moyenne des longueurs de liaison C-N est de 1,515 ± 0,022 Å.





DIBROMURE D'OCTAMETHONIUM (C 8)

Projections de la structure suivant [010] et [100]

3-4 Proximités atomiques

Les deux molécules homologues de la maille cristalline ont pour positions :

$$\text{I} \quad x, \quad y, \quad z$$

$$\text{II} \quad \frac{1}{2} + x, \quad \frac{1}{2} - y, \quad \frac{1}{2} + z$$

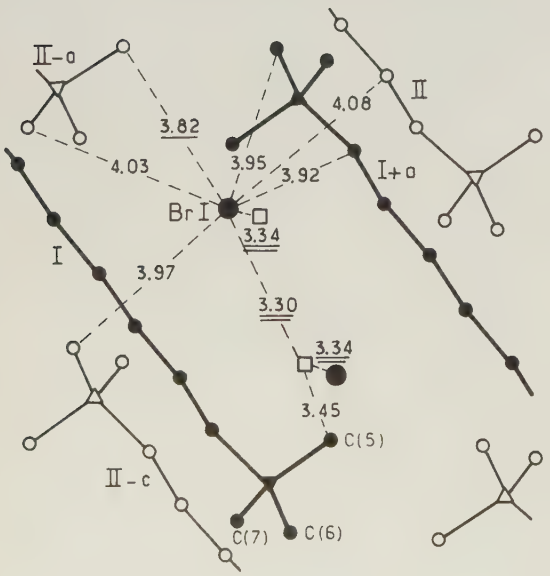
Les plus courtes distances intermoléculaires observées (en Å) sont réunies ci-dessous (** liaison; * contact; *+ contact électrostatique). Les angles intéressants sont portés sur les figures.

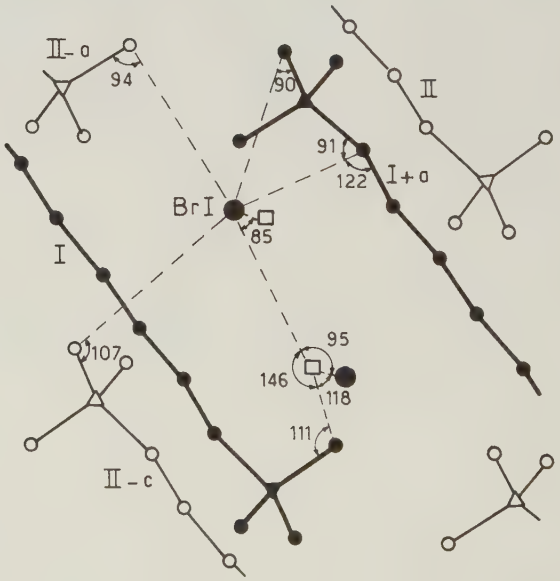
C(1,I) ...	C(5,I+a)	3,71
	C'(5,I-a)	3,66 *
	C'(6,II-a)	3,80
C(2,I) ...	C'(5,I-a)	3,98
	C'(7,II-a+b)	3,57 *
C(3,I) ...	Br'(II)	4,08
C(4,I)...	C'(7,II-a)	3,97
	Br(I-a)	3,92

C(5,I)...	C'(1,I-a)	3,66 *
	C (1,I-a)	3,71
	C'(2,I-a)	3,98
	O'(II-a)	3,45
	Br'(II-a)	3,82 *
C(6,I)...	C'(1,II-a)	3,80
	Br(I-a)	3,95
	Br(II-a)	3,97
C(7,I)...	C'(4,II-a+b)	3,97
	C'(2,II-a+b)	3,57 *
	Br'(II-a)	4,03

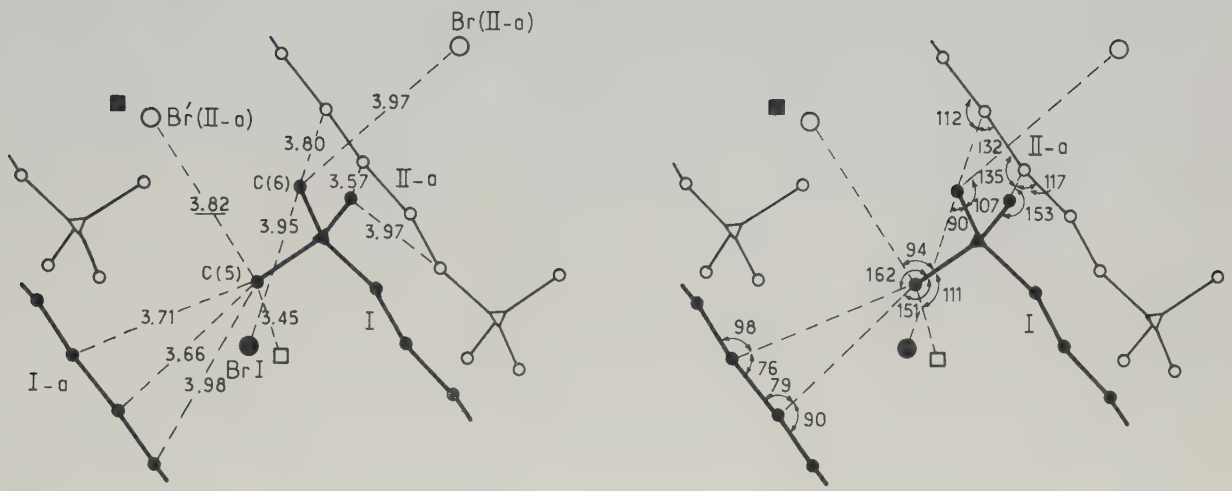
Br(I)...	C'(3,II)	4,08
	C'(4,I+a)	3,92
	C'(5,II-a)	3,82 *
	C(6,I+a)	3,95
	C(6,II-c)	3,97
	C'(7,II-a)	4,03
	O(II-c)	3,30 **
	O'(II-a-c)	3,34 **
O(I)...	C'(5,II-a)	3,45
	Br(II-a)	3,30 **
	Br'(II)	3,34 **

Environnement du brome et de l'eau





Environnement des méthyles



3-5 Organisation de la structure

Les cations s'organisent en feuillets épais, parallèles à l'axe 0y et d'orientation générale $(10\bar{1})$.

Les anions et les molécules d'eau s'insèrent entre les feuillets qu'ils relient.

a) - Dans chaque feuillet cationique, un contact étroit se manifeste entre un méthyle et un méthylène, les atomes C'(7) et C(2) étant à 3,57 Å l'un de l'autre : cette distance très courte et les angles calculés indiquent que l'un des deux atomes d'hydrogène fixés sur le carbone C(2) se place dans le creux formé par les trois atomes légers du méthyle.

En effet :

N(1) - C(7,1) .. C'(2,II-a+b)	152°53'
C(7,1)..C'(2,II-a+b) - C'(1,II-a+b)	134°42'
C(7,1)..C'(2,II-a+b) - C'(3,II-a+b)	117°19'

b) - entre les feuillets, deux atomes de brome et deux molécules d'eau s'organisent en quadrilatère autour des centres de symétrie $(\frac{1}{2}, 0, 0)$ et $(0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$.

$Br^-(1)$ ... O(II-c)	3,30 Å
$Br^-(1)$ ... O'(II-a-c)	3,34 Å
$Br^-(1)$ ... O'(II-a-c)..x $Br'^-(1-b-c)$	95°14'
O'(II-a-c)..x $Br'^-(1-b-c)$..x O(II-c)	84°41'

On en conclut qu'une molécule d'eau, grâce à ses deux hydrogènes, forme une liaison avec chaque halogène.
D'autre part, chaque oxygène est situé à 3,45 Å d'un méthyle. Cette valeur de la distance O(1)...C'(5,II-a) par exemple est grande et l'interaction C-H...O est faible.

Mais il faut remarquer que la somme des angles autour de l'oxygène est voisine de 360° : l'environnement de l'eau constitué par deux bromes et un méthyle est trigonal plan.

Une élévation de température rompt les liaisons de l'eau et la structure cristalline se modifie (voir chapitre II).

Le brome est en contact assez étroit avec un méthyle. La distance $Br^-(I)...C'(5,II-a)$ est égale à 3,82 Å et l'angle $Br^-(I)..C'(5,II-a) - N'(II-a)$ vaut 94°20'.Cette disposition correspond probablement à une liaison C-H...Br^-, à caractère électrostatique, entre l'halogène négatif et un carbone en α de l'azote quaternaire positif.

Le brome est lié à deux molécules d'eau, par liaison hydrogène, ainsi qu'il est indiqué plus haut.

On peut remarquer que le contact $CH_3...O$ et la liaison $CH_3...Br^-$ sont pratiquement dans le plan du quadrilatère des liaisons $Br^-...O$.

On observe également des proximités égales à 3,92 , 3,95 et 3,97 Å entre l'halogène et des groupements $-CH_2$ et $-CH_3$ appartenant à deux cations situés dans deux feuillets adjacents.

Chaque brome est donc en relation avec trois cations (par liaison avec l'un d'eux, par contact avec les deux autres)et deux molécules d'eau (par liaison hydrogène).

En conclusion

L'eau et les anions s'associent en quadrilatères centrosymétriques. Entre eux et les feuillets cationiques, on trouve des contacts $Br^-...CH_3$ et $O...CH_3$. Il existe d'autres contacts plus lâches entre le brome et des méthyles ou des méthylènes qui sont toujours en α de l'azote quaternaire. L'eau est indispensable au maintien de la structure.

CHAPITRE II

COMPLEMENTS SUR LES METHONIUMS

II-1 DESHYDRATATION DES METHONIUMS

Par élévation de température, les méthoniums pairs dihydratés perdent leur eau, et leur structure change. Inversement, les composés anhydres laissés à l'air libre fixent l'humidité atmosphérique et reprennent leur structure initiale. La perte d'eau est indiquée par mesures pondérales et analyse thermique différentielle. Les diffractogrammes de poudre montrent les changements de structure.

1-1 Perte d'eau

a) - Un échantillon de poudre de chaque composé (C 4, C 6 Cl, C 8) accuse par pesée un défaut de masse ΔM après un passage de 24 heures en étuve à 110°C. Exposé ensuite à l'air libre, il reprend en quelques heures une masse voisine de la masse initiale M. L'expérience est reproductible; d'autre part, la quantité $\Delta M/M$ correspond à la proportion de l'eau dans le produit dihydraté.

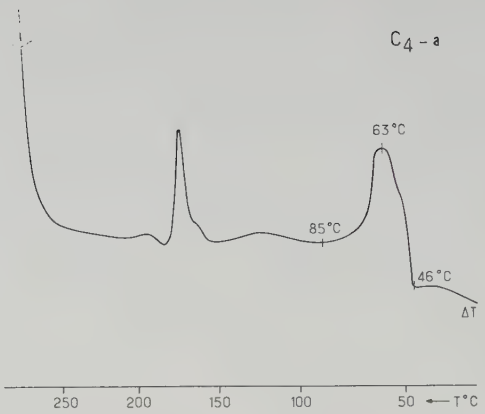
Les différences de masse observées sont attribuables uniquement à un départ ou une fixation d'eau dans les cristaux, toujours dans les mêmes proportions.

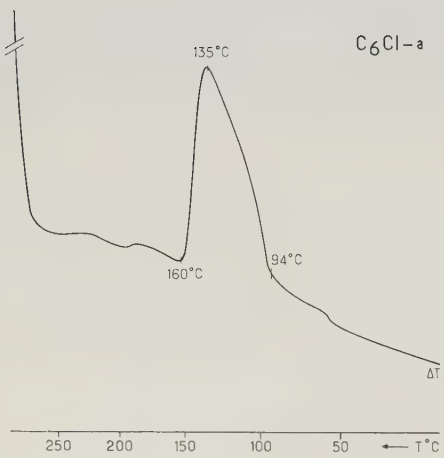
b) - Le domaine de température dans lequel s'effectue la déshydratation a été déterminé par analyse thermique différentielle. L'analyseur utilisé est du type Mazière BDL, licence C.N.R.S., relié à un enregistreur Kipp Zonen à double entrée T et ΔT.

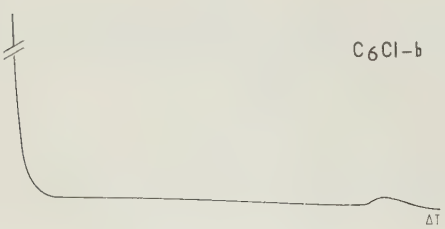
Tout phénomène thermique se manifeste sur le thermogramme par l'apparition d'un pic endo- ou exothermique suivant le cas. La déshydratation par élévation de température se traduit en général par un pic endothermique.

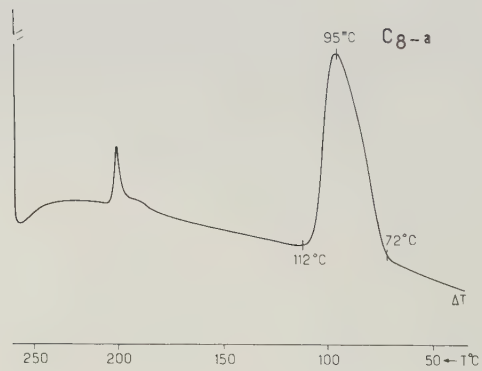
ANALYSE THERMIQUE DIFFERENTIELLE

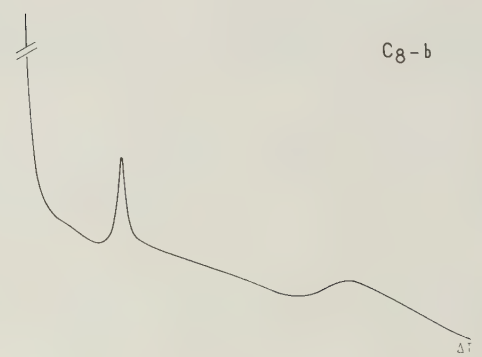
Méthoniums C 4, C6Cl et C 8
a) - poudre hydratée
b) - poudre anhydre





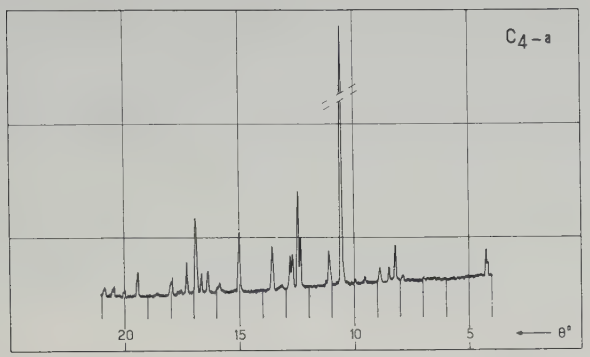


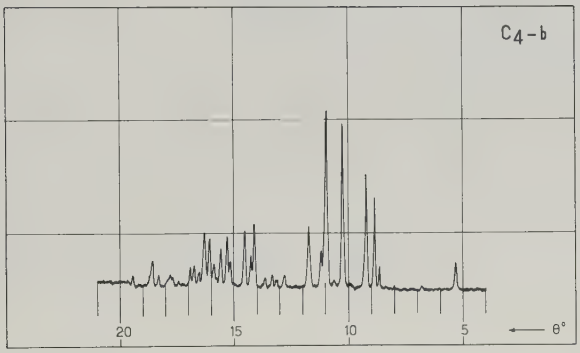


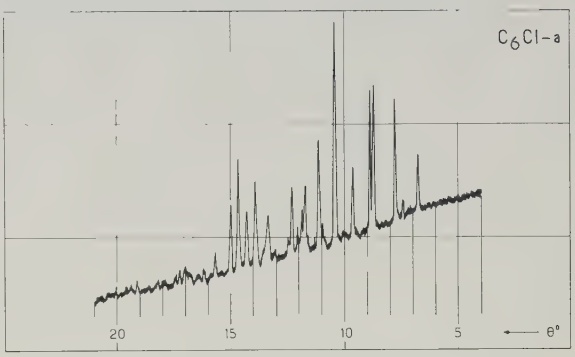


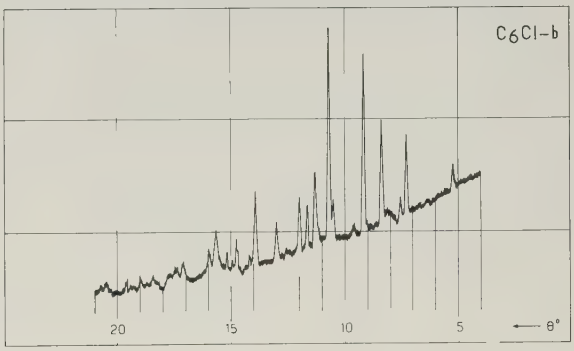
DIFFRACTOGRAMMES DE POUDRE

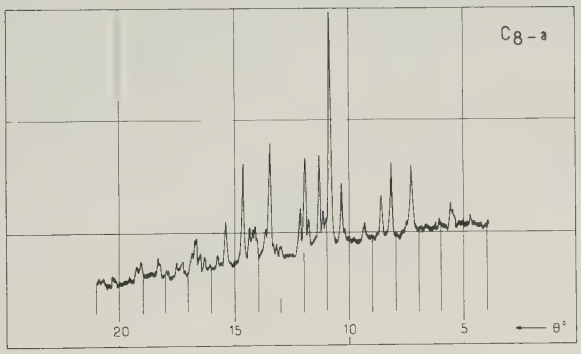
Méthoniums C 4, C 6Cl et C 8
a) - poudre hydratée
b) - poudre anhydre

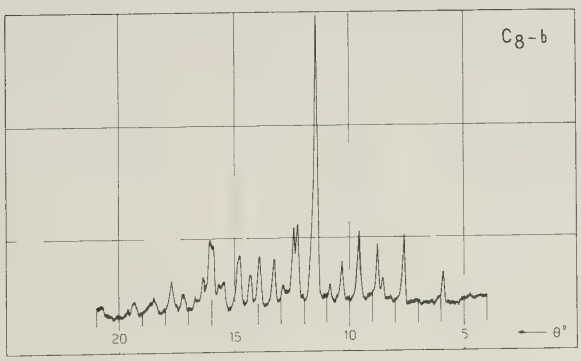












Nous avons comparé deux séries d'enregistrements :
série a : échantillons de poudre hydratée - série b : échantillons de poudre desséchée
Le premier pic observé sur les courbes de type (a) est absent des courbes (b). Il correspond au départ de l'eau d'hydratation. Les températures sont indiquées sur les thermogrammes.

Il est significatif pour le C 4 que l'eau commence à quitter la structure vers 46°C : à température ordinaire (20°C - 25°C), les molécules sont déjà plus ou moins déplacées des sites d'équilibre par agitation thermique. C'est une preuve que les interactions $Br^-...O$ sont faibles dans le cristal.

Remarques :

- la fusion s'accompagne chaque fois de décomposition.
- seule la déshydratation sous son aspect qualitatif a été examinée ; nous ne connaissons pas l'explication des pics observés à plus haute température.

1-2 Changement de structure

Deux séries de diffractogrammes de poudre ont été enregistrées à température ambiante sur diffractomètre du type à goniomètre horizontal et compteur à scintillations (SECASI).

La série "a" correspond à la poudre obtenue en broyant des cristaux identiques à ceux dont la structure a été étudiée.

La série "b" a été faite à partir d'échantillons de cette poudre laissés à l'étuve à plus de 100°C pendant 24 heures et placés en atmosphère anhydre pour les enregistrements.

Les diffractogrammes "a" et "b" sont chaque fois différents. Certaines raies de diffraction semblent déplacées, d'autres disparaissent ou apparaissent : le départ de l'eau s'accompagne d'une réorganisation de structure.

Une troisième série de diagrammes faits avec de la poudre réhydratée à l'air libre pendant plusieurs jours redonne pour chaque produit un enregistrement comparable à celui de la première phase.

Ce changement de structure qui s'effectue lorsque la phase hydratée se transforme en phase anhydre et inversement, montre que les cristaux ne sont pas zéolithiques. L'eau est indispensable pour conserver aux édifices cristallins la symétrie observée.

II-2 RAPPEL DES STRUCTURES DE DEUX TERMES PAIRS : LES DIBROMURES D'HEXAMETHONIUM (C 6) ET DE DECAMETHONIUM (C 10) DIHYDRATES

Les structures des dibromures d'hexaméthonium et de décaméthonium dihydratés ont été déterminées par Lonsdale, Milledge et Pant (1965). Nous rappelons leurs résultats en les complétant.

2-1 Dibromure de 1,6-bis [Triméthylammonium] hexaméthylène dihydraté (hexaméthonium ou C 6)

La maille cristalline, de symétrie $P2_1/c$, a pour paramètres :

$a = 7,41$ Å
$b = 18,40$ Å $\qquad \beta = 109°$
$c = 7,20$ Å

Elle contient 2 molécules centrosymétriques dihydratées. Il y a donc une demi-molécule par unité asymétrique.

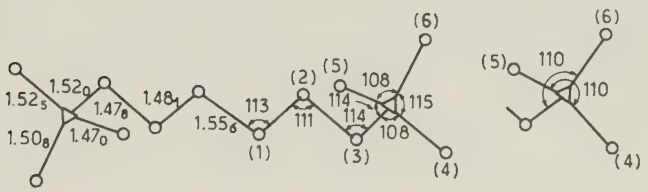
Les coordonnées atomiques de tous les atomes, excepté les hydrogènes, sont :

	x/a	y/b	z/c	B_i(Å^2)
C(1)	-0,0552	0,0363	-0,0042	1,2
C(2)	-0,1167	0,0496	0,1691	1,1
C(3)	-0,2293	0,1173	0,1464	1,6
N	-0,3500	0,1233	0,2808	1,0
C(4)	-0,4232	0,2012	0,2705	3,8
C(5)	-0,5105	0,0719	0,2348	2,9
C(6)	-0,2285	0,1118	0,4919	3,8
O	0,0545	0,2723	0,4010	5,3
Br	0,3182	0,3677	0,1657	
	B_{max} 2,9	B_{med} 2,1	B_{min} 1,3	

Le coefficient de reliabilité final est égal à 0,097.

Dans le cation, les distances et les angles interatomiques trouvés ont les valeurs suivantes :

C'(1)-C(1)	1,556 Å	C'(1)-C(1)-C(2)	113°54'
C(1)-C(2)	1,481	C(1)-C(2)-C(3)	111°18'
C(2)-C(3)	1,478	C(2)-C(3)-N	114°44'
C(3)-N	1,520	C(3)-N-C(4)	108°06'
N-C(4)	1,525	C(3)-N-C(5)	114°12'
N-C(5)	1,470	C(3)-N-C(6)	110°26'
N-C(6)	1,508	C(4)-N-C(5)	110°09'
		C(4)-N-C(6)	115°28'
		C(5)-N-C(6)	108°05'



Organisation de la structure

Les molécules I et II ont respectivement pour coordonnées x, y, z et x, $\frac{1}{2}$ -y, $\frac{1}{2}$ + z.

Les cations sont orientés en chevrons dans l'espace. Deux proximités méthylène-méthyle sont à signaler:

C(1,I) ...C'(5,I-a)	3,69 Å
C(1,I)...C(6,I-c)	3,70 Å

A part le brome, tous les atomes sont situés à plus de 3,6 Å de l'oxygène de l'eau.

L'ion brome est proche de deux molécules d'eau et de trois groupements méthyles .

Br^-(I)...O(I)	3,45 Å	Br^-(I)...C(4,I+a)	3,56 Å
Br^-(I)...O(II-c)	3,41	Br^-(I)...C(5,II+a-c)	3,88
		Br^-(I)...C(6,II-c)	3,84

Les angles correspondants ont pour valeur :

O(II-c)..Br^-(I)..O(I)	65°02'
Br^-(I)..O(I)..Br^-(II)	110°10'
N(I+a) - C(4,I+a)..Br^-(I)	167°34'
N(II+a-c) - C(5,II+a-c)..Br^-(I)	94°59'
N(II-c) - C(6,II-c) .. Br^-(I)	122°15'

Le long du plan de glissement, les ions Br^- et les molécules d'eau s'enchaînent par liaison hydrogène (l'angle Br^-..O..Br^- de 110° est voisin de l'angle H-O-H qui vaut 105°). Les distances Br^-...O sont pratiquement égales (3,41 et 3,45 Å).

Chaque halogène est en étroit contact avec un méthyle (C...Br^- = 3,56 Å) . Etant donné que l'angle N-C..Br^- vaut 167°, cette courte distance s'explique en constatant que le brome est voisin de l'axe de la liaison C-N et se trouve dans le creux des 3 hydrogènes du groupement $-CH_3$. Nous pensons qu'il existe une liaison $-CH_3$ ..Br^- à caractère électrostatique. D'autre part, les 2 autres distances C...Br^- de 3,88 Å et 3,84 Å, associées aux angles de 95° et 122°, semblent indiquer des contacts C-H...Br^-.

La cohésion de la structure est donc le fait de 3 liaisons et de 2 contacts. Chaque ion Br^- est uni à la fois à 2 molécules d'eau par liaison hydrogène et à un cation méthonium par l'intermédiaire d'un méthyle, et il se trouve en contact avec 2 autres cations grâce encore à 2 méthyles.

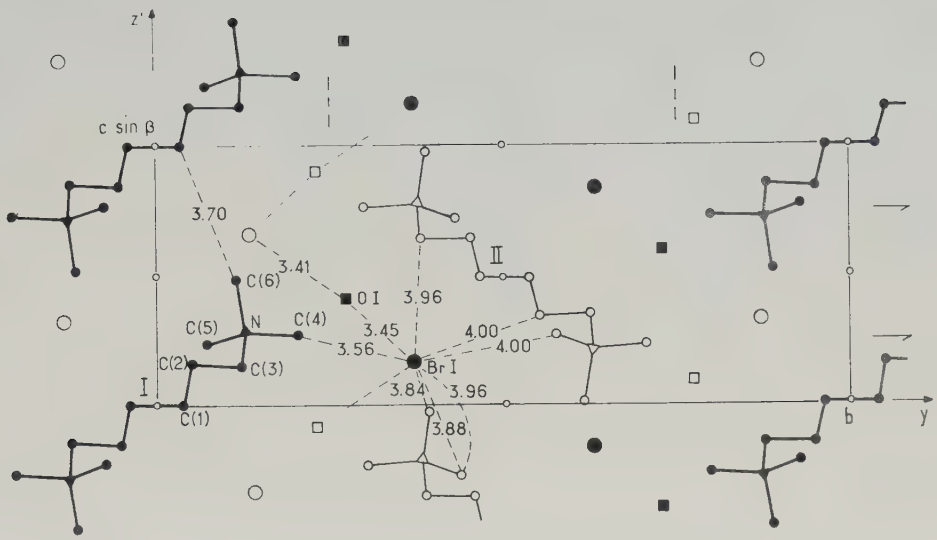
2-2 Dibromure de 1,10-bis [triméthylammonium] décaméthylène dihydraté (décaméthonium ou C 10)

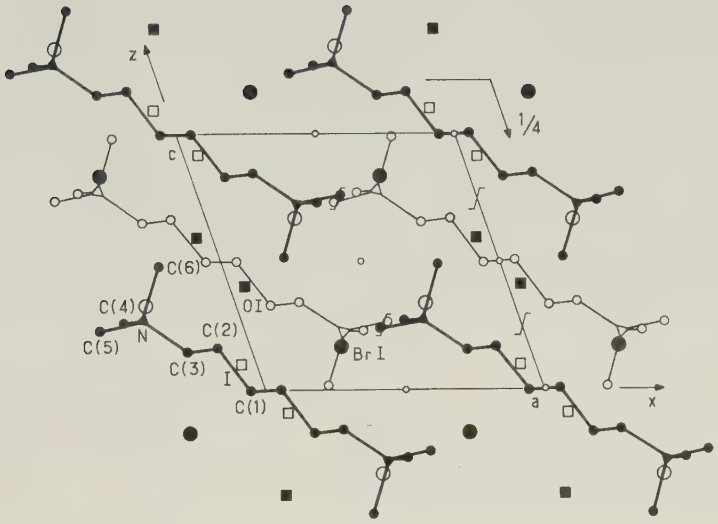
La maille cristalline de symétrie $P2_1/a$ a pour paramètres :

a = 13,49 Å

b = 10,07 Å $\quad \beta = 109°$

c = 9,04 Å





DIBROMURE D'HEXAMETHONIUM (C 6)

Projections de la structure suivant [100] et [010]

Elle contient deux molécules centrosymétriques dihydratées. Il y a donc une demi-molécule par unité asymétrique.

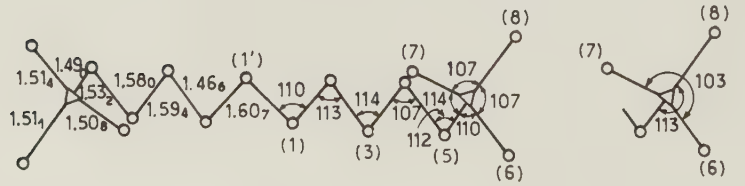
Les coordonnées atomiques de tous les atomes, sauf les hydrogènes, sont :

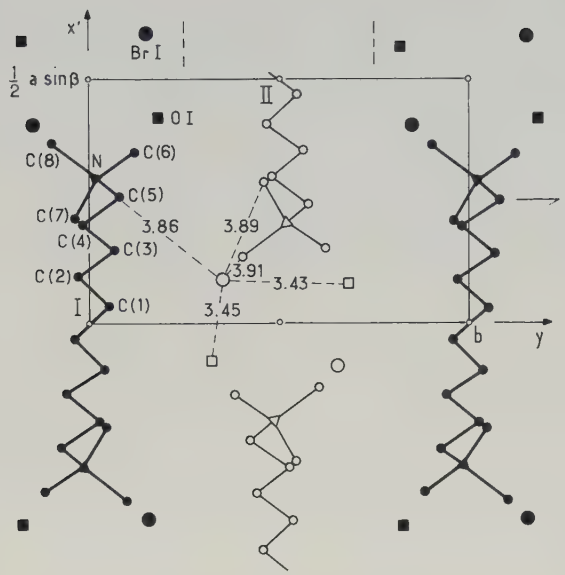
	x/a	y/b	z/c	B_i (Å^2)
C(1)	0,0323	0,0484	0,0697	2,8
C(2)	0,0936	-0,0292	0,2061	3,9
C(3)	0,1496	0,0605	0,3553	4,0
C(4)	0,2021	-0,0210	0,5105	2,8
C(5)	0,2584	0,0787	0,6384	2,4
N	0,2954	0,0170	0,7968	1,7
C(6)	0,3495	0,1203	0,9179	3,5
C(7)	0,2090	-0,0344	0,8534	5,1
C(8)	0,3724	-0,0953	0,8115	4,1
O	0,4219	0,1823	0,3729	5,0
Br	0,5943 B_{max} 4,04	0,1459 B_{med} 3,29	0,7454 B_{min} 2,60	

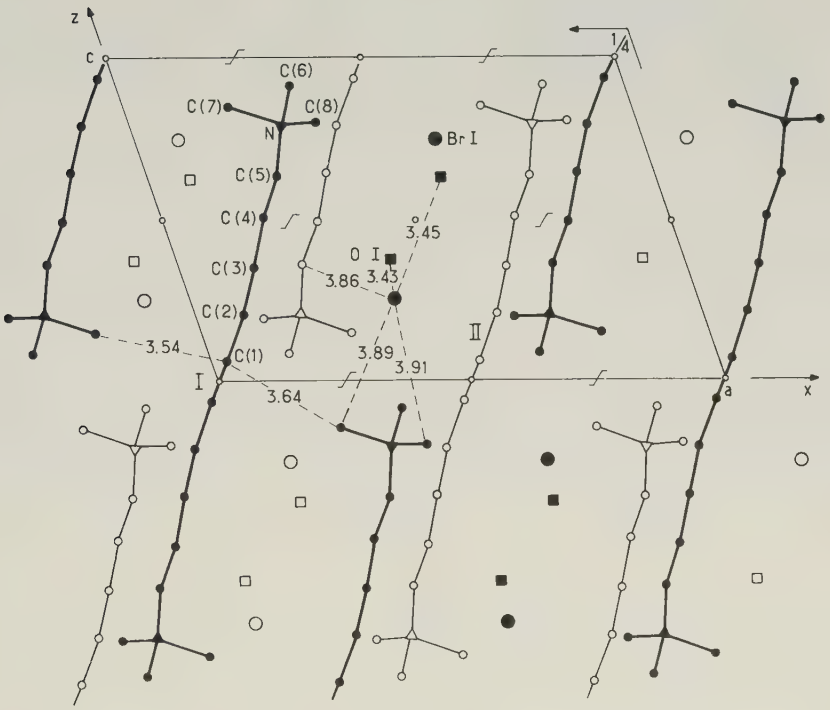
Le facteur de reliabilité final n'est pas indiqué.

Les distances et les angles interatomiques dans le cation ont pour valeur :

C'(1)-C(1)	1,607 Å	C'(1)-C(1)-C(2)	110°27'
C(1)-C(2)	1,466	C(1)-C(2)-C(3)	113°02'
C(2)-C(3)	1,594	C(2)-C(3)-C(4)	114°07'
C(3)-C(4)	1,580	C(3)-C(4)-C(5)	107°21'
C(4)-C(5)	1,532	C(4)-C(5)-N	112°21'
C(5)-N	1,490	C(5)-N-C(6)	109°53'
N-C(6)	1,514	C(5)-N-C(7)	114°30'
N-C(7)	1,508	C(5)-N-C(8)	113°42'
N-C(8)	1,511	C(6)-N-C(7)	103°32'
		C(6)-N-C(8)	107°08'
		C(7)-N-C(8)	107°20'







DIBROMURE DE DECAMETHONIUM (C 10)

Projections de la structure suivant [001] et [010]

Organisation de la structure

Les molécules I et II correspondent respectivement aux coordonnées x, y, z et $\frac{1}{2} + x, \frac{1}{2} - y, z$.

Les cations forment des feuillets épais, d'orientation $[\bar{1}02]$. Entre les chaînes légèrement décalées existent des liaisons de Van der Waals.

Le cation I est en contact étroit avec les cations I+c et I-c.

C(1,I)...C'(7,I+c)	3,54 Å	C(1,I)...C(7,I-c)	3,64 Å
C'(1,I)-C(1,I)..C'(7,I+c)	80°18'	C'(1,I)-C(1,I)..C(7,I-c)	73°53'
C (2,I)-C(1,I)..C'(7,I+c)	96°40'	C (2,I)-C(1,I)..C(7,I-c)	92°21'
C (1,I)..C'(7,I+c)-N'(I+c)	160°03'	C (1,I)..C(7,I-c)-N(I-c)	144°48'

Dans chaque cas, un hydrogène méthylènique vient se placer dans le creux des 3 hydrogènes du méthyle.

Entre les feuillets s'insèrent les ions Br^- et les molécules H_2O.

L'oxygène de l'eau, proche de deux halogènes, se trouve à 3,61 Å de l'atome C'(7,II+c). Tous les autres atomes sont situés à plus de 3,7 Å.

L'ion brome est en relation avec deux molécules d'eau, un groupement méthylène et deux groupements méthyle. Voici les distances et les angles :

Br^-(I)...O(I)	3,43 Å	Br^-(I)..O(I)..Br^-'(I+a+c)	98°57'
O'(I+a+c)	3,45	O(I)..Br^-'(I+a+c)..O'(I+a+c)	81°02'
		Br^-(I)..C(5,II)-N(II)	95°39'
Br^-(I)...C(5,II)	3,86	Br^-(I)..C(5,II)-C(4,II)	118°23'
C'(7,I+a+2c)	3,89	Br^-(I)..C'(7,I+a+2c)-N'(I+a+2c)	92°42'
C'(8,I+a+2c)	3,91	Br^-(I)..C'(8,I+a+2c)-N'(I+a+2c)	91°56'

Deux ions Br^- et deux molécules d'eau forment par liaison hydrogène un parallélogramme autour des centres de symétrie (0, 1/2, 1/2) et (1/2, 0, 1/2). Pour ce qui est des 3 proximités Br^-...C, il semble que chaque fois le brome négatif établisse un contact avec un hydrogène porté par un carbone en α de l'azote quaternaire positif. Nous pensons qu'il y a là une interaction de nature électrostatique.

En résumé

Les feuillets cationiques présentent entre eux des contacts CH_3...CH_2. Deux bromes et deux molécules d'eau sont liés par liaison hydrogène autour de centres de symétrie. Chaque brome est uni à 2 feuillets par des interactions CH...Br^- qui créent un enchaînement C-H..Br^- ..H-O-H..Br^- ..H-C unissant les feuillets.

II-3 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES DU DIBROMURE DE 1,5-BIS (TRIMETHYLAMMONIUM) PENTAMETHYLENE HYDRATE (PENTAMETHONIUM OU C5)

Les cristaux de dibromure de pentaméthonium développés à partir de solutions alcooliques, se présentent sous forme de prismes allongés, incolores, de section carrée et hygroscopiques. Ces prismes sont constitués par un empilement "d'unités" séparables par simple pression au niveau des plans d'accolement révélés par de fines stries.

Les diffractogrammes d'un cristal tournant autour de la rangée [110] montrent qu'il appartient au système quadratique. Le groupe spatial est le groupe $P4_2/m\ b\ c$.

La maille a comme paramètres :

$$a = 11,945 \pm 0,015\ \text{Å}$$
$$c = 23,430 \pm 0,020\ \text{Å}$$

Il y a 16 positions générales par maille.

Le composé est hydraté. La densité expérimentale, égale à 1,41, indique qu'il y a 8 molécules de dibromure de pentaméthonium et 2 molécules d'eau par maille. Les mêmes proportions sont observées dans le diiodure de pentaméthonium (Canepa, 1963).

Comparons les deux mailles :

dibromure	diiodure
$a = 11,94$ Å	$a = 12,37$ Å
$c = 23,43$ Å	$b = 24,36$ Å
	$c = 11,94$ Å
$V = 3343$ Å^3	$V = 3598$ Å^3
Système quadratique	Système orthorhombique
Groupe $P\ 4_2/mbc$	Groupe $P\ n\ m\ a$
$Z = 8,\ 2\ H_2O$	$Z = 8,\ 2\ H_2O$

Le remplacement de l'iode par le brome se traduit par une contraction de deux paramètres ($\Delta V = 255$ Å^3) avec changement de groupe spatial.

Les 16 ions Br^- sont situés en position générale dans la maille, mais celle-ci ne contient que 8 cations. Ces derniers doivent se placer par conséquent en position particulière, c'est-à-dire de telle façon que certains éléments de symétrie ne les dédoublent pas. La chaîne méthylènique, constituée d'un nombre impair d'atomes de carbone, ne peut se trouver placée sur un centre de symétrie.

Il reste deux possibilités :

- le cation peut être sur un axe binaire ou sur l'axe 4_2 : dans ce cas, l'atome central C(3) de la chaîne méthylènique est situé sur cet axe qui constitue un axe de symétrie pour la molécule.

- le cation n'est pas dédoublé par le miroir, c'est-à-dire qu'il est soit perpendiculaire au miroir, soit dans le miroir. Dans le premier cas, le miroir contient un seul des atomes de la chaîne, le carbone C(3). On rencontre souvent des molécules cristallines disposées de cette façon. Dans le deuxième cas, le miroir contient tous les atomes de carbone et d'azote, sauf deux méthyles de chaque groupement ammonium quaternaire. Ce cas est moins fréquent que le précédent car il impose une haute symétrie à la molécule dans le cristal.

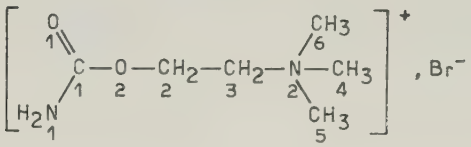
Il faut remarquer toutefois qu'à l'état libre, le cation peut posséder la symétrie mm et, en accord avec le principe de Curie, l'un de ces éléments au moins est susceptible de se conserver à l'état cristallisé.

La structure du dibromure de pentaméthonium présente des modifications sensibles par rapport à celle du diiodure au moins dans l'orientation du cation. La similitude apparente des mailles ne semble pas persister au niveau des positions moléculaires.

CHAPITRE III

CARBAMOYLCHOLINE ET DERIVES

III-1 BROMURE DE CARBAMOYLCHOLINE



1-1 Données cristallographiques

Système orthorhombique, groupe spatial $Pna2_1$

Paramètres de la maille :

$a = 10,410 \pm 0,010$ Å
$b = 13,106 \pm 0,010$ Å
$c = 6,905 \pm 0,010$ Å

$V = 942,07 \pm 3,00$ Å

Densité calculée : 1,60 pour 4 molécules anhydres dans la maille
Densité mesurée : 1,60

F(000) = 464

Nombre de réflexions indépendantes mesurées (Cu Kα) : 723
Nombre de réflexions utilisées dans les calculs : 684

Facteur de reliabilité final : R = 0,107

1-2 Coordonnées atomiques - Coefficients de Debye-Waller

(excepté les hydrogènes)

	x/a	y/b	z/c	σ(Å)	B_i(Å^2)	
C(1)	0,4141	-0,0274	0,5278	0,022	2,5	
O(1)	0,2977	-0,0315	0,5129	0,012	2,0	
N(1)	0,4928	-0,1125	0,5580	0,016	2,4	
O(2)	0,4807	0,0604	0,5295	0,014	2,6	
C(2)	0,3971	0,1481	0,5499	0,020	2,3	
C(3)	0,4948	0,2357	0,5228	0,018	2,0	
N(2)	0,4354	0,3399	0,5290	0,019	2,2	
C(4)	0,5415	0,4195	0,5227	0,021	2,4	
C(5)	0,3556	0,3595	0,7142	0,023	2,6	
C(6)	0,3536	0,3563	0,3504	0,023	2,9	
Br	0,1763	0,1596	0,0344	0,004		
	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
	0,0055	0,0028	0,0121	-0,0011	0,0092	0,0068

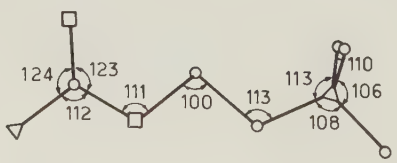
1-3 La molécule cristalline

Longueurs de liaisons

	ℓ (Å)	σ(Å)
C(1)-O(1)	1,217	0,024
C(1)-N(1)	1,399	0,027
C(1)-O(2)	1,343	0,026
O(2)-C(2)	1,448	0,025
C(2)-C(3)	1,545	0,027
C(3)-N(2)	1,500	0,026
N(2)-C(4)	1,520	0,030
N(2)-C(5)	1,545	0,029
N(2)-C(6)	1,513	0,030

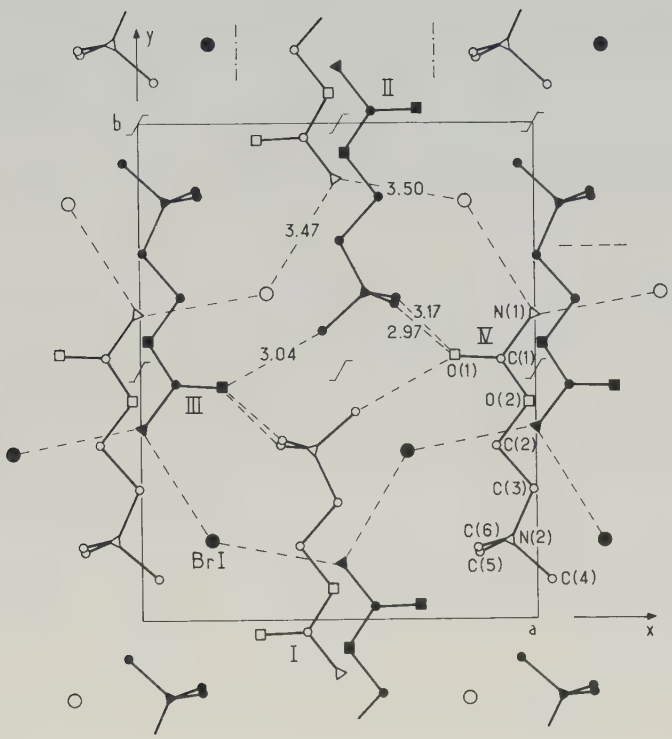
Angles de liaisons

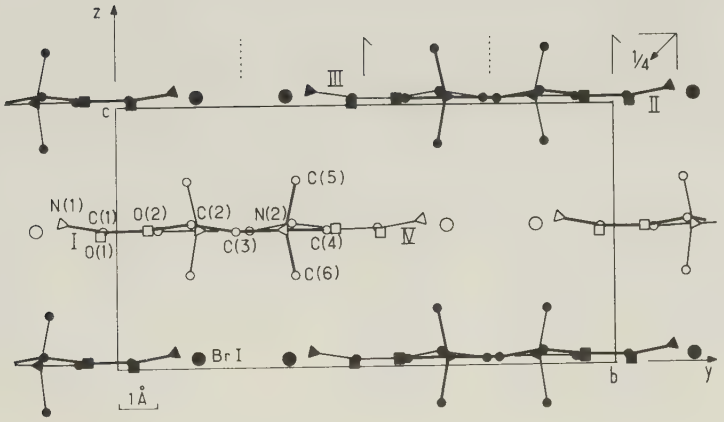
		σ
O(1)-C(1)-N(1)	124°03'	1°54'
N(1)-C(1)-O(2)	112°18'	1°45'
O(1)-C(1)-O(2)	123°30'	1°54'
C(1)-O(2)-C(2)	111°45'	1°34'
O(2)-C(2)-C(3)	100°31'	1°30'
C(2)-C(3)-N(2)	113°42'	1°34'
C(3)-N(2)-C(4)	108°57'	1°39'
C(3)-N(2)-C(5)	113°21'	1°43'
C(3)-N(2)-C(6)	109°45'	1°39'
C(4)-N(2)-C(5)	107°27'	1°40'
C(4)-N(2)-C(6)	106°44'	1°42'
C(5)-N(2)-C(6)	110°19'	1°41'



Il faut remarquer que les angles du groupement carbamate ne sont pas égaux; ceux de la tête cationique varient peu autour de 109°28'.

Les distances C(1)-O(2) et O(2)-C(2) sont nettement inégales et les distan-





BROMURE DE CARBAMOYLCHOLINE (Cch I)

Projections de la structure suivant [001] et [100]

ces C-N(2) ont pour moyenne 1,520 ± 0,029 Å.

Conformation

La molécule est linéaire. Le groupement carbamate est plan et les autres atomes définissent trois à trois des plans légèrement inclinés les uns par rapport aux autres, dont voici les équations (⋆1) :

O(2)-C(2)-C(3)

$$0,171x + 0,008y + 0,985z - 4,465 = 0$$

C(2)-C(3)-N(2)

$$0,143x + 0,039y + 0,989z - 4,415 = 0$$

C(3)-N(2)-C(4)

$$0,048x - 0,009y + 0,998z - 4,450 = 0$$

C(1)-O(1)-N(1)-O(2)

$$-0,112x + 0,079y + 0,990z - 3,114 = 0$$

écarts des atomes à ce dernier plan :

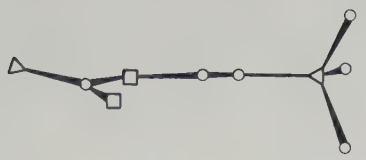
C(1)	-0,020 Å
O(1)	0,010
N(1)	0,004
O(2)	0,005

Les molécules I et II, ou III et IV, reliées par l'axe hélicoïdal sont superposables; les molécules I et III, ou II et IV, symétriques par rapport à un plan de glissement sont énantiomorphes. Les angles de torsion de chaque couple ont donc des signes opposés (⋆ 2) :

	O(1)-C(1)-O(2)-C(2)	C(1)-O(2)-C(2)-C(3)	O(2)-C(2)-C(3)-N(2)	C(2)-C(3)-N(2)-C(4)
I et II	+ 14°	-173°	+ 178°	-173°
III et IV	- 14°	+173°	- 178°	+173°

(⋆1) Ces équations sont rapportées au référentiel orthonormé de la structure.

(⋆2) Les conventions adoptées pour les angles de torsion (ou angles de configuration) sont indiquées page 113 (III, 2, 2).



La projection de la molécule sur le plan C(2)-C(3)-N(2) montre la légère torsion qu'elle a subie.

Notons que cette conformation allongée, inhabituelle pour les molécules analogues, doit se retrouver dans le chlorure de carbamoylcholine qui a une structure très voisine. C'est aussi le cas des esters gras de la choline (Stora-1949a;1949b 1950).

Pour une telle conformation, les interactions entre les différents atomes de la molécule sont minimales.

1-4 Proximités et liaisons intermoléculaires

Les distances intermoléculaires inférieures à 4,1 Å ont été calculées entre la molécule I et celles qui l'entourent.

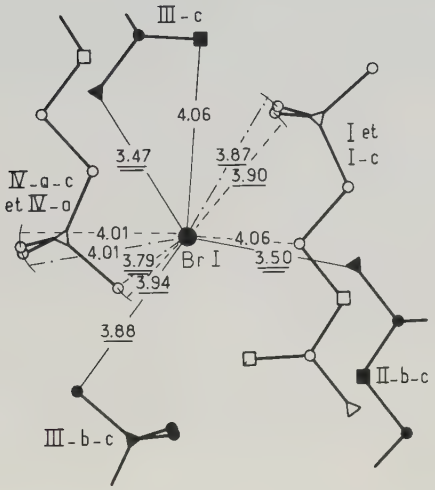
Les molécules homologues correspondent aux positions suivantes :

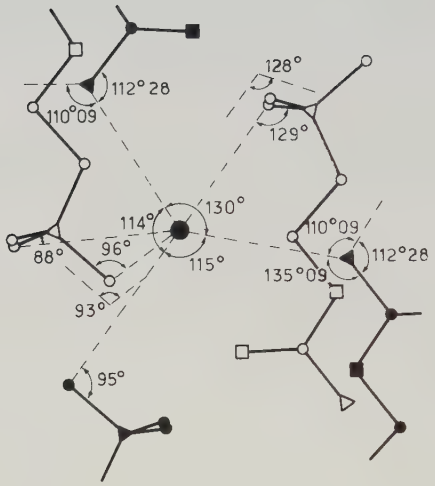
I	x,	y,	z
II	1-x,	1-y,	$\frac{1}{2}$ + z
III	$\frac{1}{2}$ - x,	$\frac{1}{2}$ + y,	$\frac{1}{2}$ + z
IV	$\frac{1}{2}$ + x,	$\frac{1}{2}$ - y,	z

Les plus courtes distances intermoléculaires observées (en Å) sont réunies ci-dessous (** liaison; * contact; *+ contact électrostatique). Les angles intéressants sont portés sur les figures.

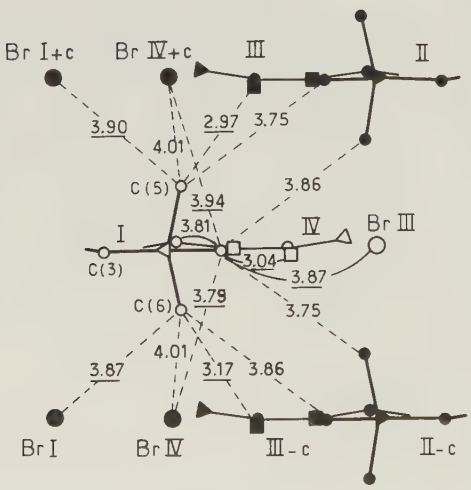
C(1,I)...	C(1,II-b)	3,95
	O(2,II-b)	3,65
O(1,I)...	C(4,IV-a)	3,04 *+
	C(5,III-b-c)	3,17 *+
	C(6,III-b)	2,97 *+
	Br(III-b)	4,06
N(1,I)...	C(1,II-b)	3,85
	O(2,II-b)	3,33
	C(2,II-b)	3,61
	C(3,II-b)	3,59
	Br(II-b)	3,50 **
	Br(III-b)	3,47 **
C(2,I)...	N(1,II-b)	3,72
	C(4,IV-a)	3,81
O(2,I)...	C(1,II-b)	3,63
	O(1,II-b)	4,07
	N(1,II-b)	3,72
	O(2,II-b)	3,82
C(3,I)...	N(1,II-b)	4,03
C(4,I)...	O(1,IV)	3,04 *+
	C(2,IV)	3,81
	C(5,II-c)	3,75
	C(6,II)	3,86
	Br(III)	3,87 *
	Br(IV)	3,79 *
	Br(IV+c)	3,94 *
C(5,I)...	O(1,III)	2,97 *+
	C(4,II)	3,75
	Br(IV-c)	4,01
	Br(I+c)	3,90
C(6,I)...	O(1,III-c)	3,17 *+
	C(4,II-c)	3,86
	Br(IV)	4,01
	Br(I)	3,87 *
Br(I)...	O(1,III-c)	4,06
	N(1,III-c)	3,47 **
	N(1,II-b-c)	3,50 **
	C(2,I-c)	4,06
	C(4,IV-a)	3,79 *
	C(4,III-b-c)	3,87 *
	C(4,IV-a-c)	3,94 *
	C(5,I-c)	3,90 *
	C(5,IV-a-c)	4,01
	C(6,IV-a)	4,01
	C(6,I)	3,87 *

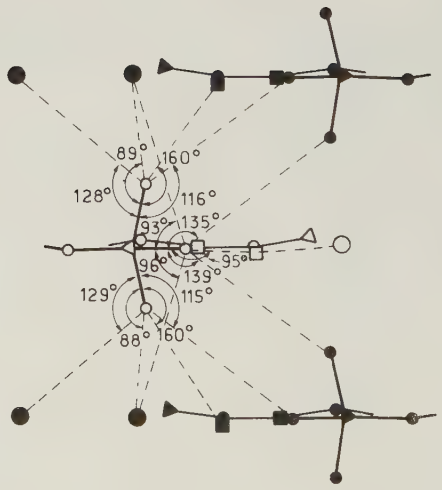
Environnement du brome





Environnement des méthyles





1-5 Organisation de la structure

La structure se présente sous forme de feuillets perpendiculaires à l'axe 0z et distants d'une demi-période. Chaque feuillet contient autant de cations que d'anions.

Considérons les distances les plus courtes, compte tenu des encombrements de Van der Waals.

a/ - dans chaque feuillet, il s'établit

1°) un enchaînement de liaisons $..Br^-...H-N-H...Br^-...H-N-H..$ (distances $Br^-...N$: 3,47 Å et 3,50 Å) de part et d'autre des plans de glissement $\vec{a}$, entre les molécules I, IV, I+a, etc.. au niveau 1/2 et II, III, II+a, etc.. au niveau 0.

Les angles de liaisons observés autour de l'azote amine, sans doute pyramidal, permettent de dire que les atomes d'hydrogène de ce groupement sont peu éloignés des segments Br -- N.

Br^-(I).. N(1,II) - C(1,II)	135°09'
Br^-(I) .. N(1,II) .. Br^-(IV)	110°09'
Br^-(IV)..N(1,II) - C(1,II)	112°28'

Il existe donc dans le feuillet un réseau plan de liaisons hydrogène, entre les groupements amine et les ions Br^-.

2°) un contact étroit égal à 3,04 Å entre un oxygène cétonique et un groupement méthyle, avec :

C(4,I) .. O(1,IV) - C(1,IV)	148°03'
N(2,I) - C(4,I) .. O(1,IV)	165°27'

L'atome d'oxygène se présente donc dans le creux formé par les 3 hydrogènes du groupement méthyle.

Nous pouvons considérer cette proximité comme une interaction méthyle-oxygène, reliant les "bandes" de molécules I, IV, I+a ... et II, III, II+a ... Elle est peut-être de type électrostatique, la charge de l'azote N(2) pouvant se délocaliser partiellement en direction des carbones situés en α.

b/ - entre les feuillets, il existe

1°) des proximités $-CH_3...O=$ de 2,97 Å entre C(5,I) et O(1,III), et de 3,17 Å entre C(6,I) et O(1,III-c). Les angles valent :

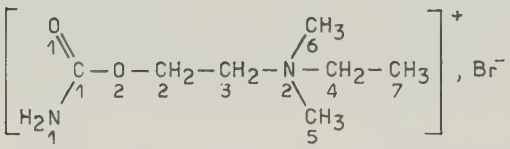
C(5,I)..O(1,III)-C(1,III)	127°53'
N(2,I)-C(5,I)..O(1,III)	160°20'
N(2,I)-C(6,I)..O(1,III-c)	160°32'
C(6,I)..O(1,III-c)-C(1,III-c)	102°52'

Là aussi, l'oxygène semble se présenter dans le creux de chacun des deux méthyles et c'est sans doute encore une interaction de type électrostatique.

2°) une proximité $-CH_3...Br^-$ de 3,79 Å entre Br^-(I) et C(4,IV-a); l'angle N(2,IV-a)-C(4,IV-a)..Br^-(I) valant 96°06', il est possible qu'un hydrogène du méthyle soit proche de la direction $Br^-...C(4)$. De même l'angle N(2,IV-a)-C(4,IV-a)..Br^-(I-c) = 93° permettrait de placer un hydrogène au voisinage du segment C(4)--Br^-, mais la distance C(4,IV-a)... Br^-(I-a) étant égale à 3,94 Å, le contact H...Br^- paraît moins étroit que pour le premier couple.

Ces deux groupes d'interactions assurent la cohésion entre les feuillets de la structure.

III-2 BROMURE DE METHYL-4 CARBAMOYLCHOLINE



2-1 Données cristallographiques

Système monoclinique, groupe spatial $P2_1/c$

Paramètres de la maille

$a = 6,158 \pm 0,005$ Å
$b = 13,990 \pm 0,005$ Å
$c = 12,100 \pm 0,010$ Å

$V = 1041,82 \pm 2,20$ Å^3

$\beta = 91°56' \pm 20'$

Densité calculée : 1,536 pour 4 molécules anhydres dans la maille
Densité mesurée : 1,543

F(000) : 496

Nombre de réflexions indépendantes observées (CuKα) : 1500
Nombre de réflexions utilisées dans les calculs : 1242

Facteur de reliabilité final : 0,120.

2-2 Coordonnées atomiques et coefficients de Debye-Waller (excepté les hydrogènes)

	x/a	y/b	z/c	σ(Å)	B_i(Å^2)	
C(1)	0,2560	0,0892	0,4702	0,013	1,4	
O(2)	0,2602	0,0119	0,4223	0,010	2,2	
N(1)	0,1160	0,1126	0,5457	0,013	2,3	
O(2)	0,3979	0,1586	0,4531	0,010	2,1	
C(2)	0,5563	0,1400	0,3692	0,014	1,8	
C(3)	0,7268	0,2206	0,3716	0,014	1,6	
N(2)	0,6560	0,3166	0,3267	0,010	1,2	
C(4)	0,4842	0,3627	0,3971	0,017	2,7	
C(5)	0,8593	0,3779	0,3274	0,015	2,1	
C(6)	0,5790	0,3078	0,2075	0,015	2,0	
C(7)	0,4093	0,4596	0,3592	0,019	3,5	
Br	0,0753	0,1551	0,1329	0,001		
	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
	0,0198	0,0024	0,0044	0,0010	0,0041	0,0010

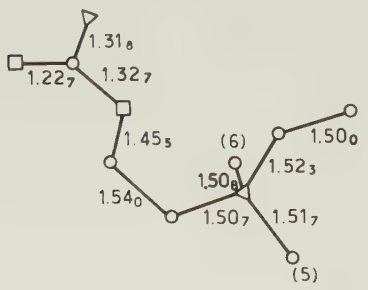
2-3 La molécule cristalline

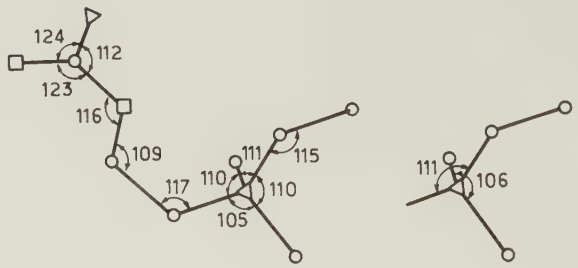
Longueurs de liaisons

	ℓ(Å)	σ(Å)
C(1)-O(1)	1,227	0,016
C(1)-N(1)	1,318	0,018
C(1)-O(2)	1,327	0,017
O(2)-C(2)	1,455	0,017
O(2)-C(3)	1,540	0,020
C(3)-N(2)	1,507	0,017
N(2)-C(4)	1,523	0,020
N(2)-C(5)	1,517	0,018
N(2)-C(6)	1,508	0,018
C(4)-C(7)	1,498	0,025
O(2)...N(2)	3,15	
O(2)...C(4)	2,99	

Angles de liaisons

		σ
O(1)-C(1)-N(1)	124°47'	1°18'
N(1)-C(1)-O(2)	112°05'	1°12'
O(1)-C(1)-O(2)	123°06'	1°15'
C(1)-O(2)-C(2)	116°00'	1°06'
O(2)-C(2)-C(3)	119°11'	1°07'
C(2)-C(3)-N(2)	117°09'	1°07'
C(3)-N(2)-C(4)	111°55'	1°04'
C(3)-N(2)-C(5)	105°49'	1°00'
C(3)-N(2)-C(6)	110°28'	1°01'
C(4)-N(2)-C(5)	110°15'	1°06'
C(4)-N(2)-C(6)	111°32'	1°06'
C(5)-N(2)-C(6)	106°31'	1°02'
N(2)-C(4)-C(7)	115°05'	1°22'





Comme pour le bromure de carbamoylcholine, le groupement carabamate plan présente des angles inégaux; ceux autour de l'azote quaternaire sont assez réguliers. La liaison C(1)-N(1) est très raccourcie, les deux liaisons C(1)-O(2) et O(2)-C(2) sont nettement différenciées; la moyenne des longueurs des 4 liaisons N(2)-C est égale à 1,514 ± 0,018 Å.

BROMURE DE METHYL-4 CARBAMOYLCHOLINE (Cch II)

Projections de la structure suivant [001] et [100]

Conformation

La chaîne radicalaire a subi des torsions accentuées. Le groupement carbamate est plan et contient le carbone C(2). Les autres atomes définissent trois à trois des plans dont les angles dièdres correspondent aux angles des rotations successives autour des liaisons.

C(2)-C(3)-N(2)

$-0,314x + 0,269y + 0,910z - 3,552 = 0$

C(3)-N(2)-C(4)

$0,702x + 0,445y + 0,555z - 6,929 = 0$

L'atome C(7) est à 0,033 Å de ce plan.

C(3)-N(2)-C(4)-C(7)

$0,703x + 0,435y + 0,561z - 6,923 = 0$

écarts des atomes au plan :

C(2)	0,008 Å	C(5)	1,249 Å
C(3)	-0,007	C(6)	-1,180
N(2)	-0,009		
C(4)	0,008		

C(1)-O(1)-N(1)-O(2)-C(2)

$0,598x - 0,368y + 0,712z - 4,444 = 0$

écarts des atomes à ce plan :

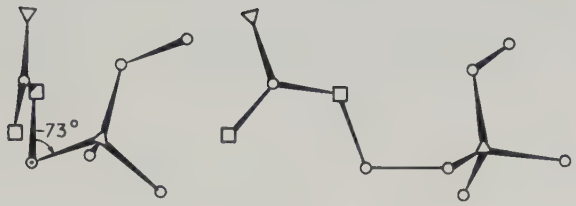
C(1)	-0,005 Å	O(2)	0,016 Å
O(1)	0,005	C(2)	-0,010
N(1)	-0,006		

Les molécules I et II sont reliées par un axe binaire hélicoïdal dans la maille cristalline; il en est de même pour le couple III et IV. Par contre, la molécule IV est homologue de la molécule I par rapport au plan de glissement $\vec{c}$, de même que III et II. Ces molécules symétriques par rapport à un miroir sont donc énantiomorphes et les angles de torsion des couples I, II et III, IV seront de signe opposé, ce qui donne (*) :

	O(1)-C(1)-O(2)-C(2)	C(1)-O(2)-C(2)-C(3)	O(2)-C(2)-C(3)-N(2)
I et II	0°	-170°	-73°
III et IV	0°	+170°	+73°

(*) voir les conventions adoptées pour ces angles page 113(III,2,2).

	C(2)-C(3)-N(2)-C(6)	C(2)-C(3)-N(2)-C(4)	C(3)-N(2)-C(4)-C(7)
I et II	-59°	+65°	+ 178°
III et IV	+59°	-65°	- 178°



La projection de la molécule, soit suivant la direction de la liaison C(2)-C(3), soit sur le plan O(2)-C(2)-C(3), montre la déformation de la chaîne radicalaire. Les proximités O(2)...N(2) et O(2)...C(4) sont très nettes.

Cette conformation doit être rapprochée de celle observée dans une série de molécules à chaînes comparables dont les plus importantes sont :

le chlorure de choline	(Senko, 1960)
l'iodure de muscarine	(Jellinek, 1957)
le bromure d'acétylcholine	(Canepa, Pauling, Sorum, 1966)
plusieurs dérivés de l'acétylcholine	(Chothia, Pauling, 1969-a)

L'atome C(2) est coplanaire avec le groupement carbamate. La disposition est telle que l'oxygène cétonique est équidistant des deux atomes d'hydrogène portés par C(2). C'est une condition de stabilité maximale.

Il est à remarquer que la rotation de 73° autour de C(2)-C(3) amène un des hydrogènes fixés sur C(2) en position presque "staggered"(★) par rapport à ceux fixés sur C(3) : l'énergie d'interaction des atomes légers est alors très voisine du minimum.

D'autre part, la proximité remarquable O(2)...C(4) : 2,98 Å peut s'expliquer en admettant une interaction entre l'oxygène ester et l'un des hydrogènes du groupement méthylènique. En effet, on note les angles :

N(2)-C(4)..O(2)	81°37'
C(7)-C(4)..O(2)	161°30'

L'hydrogène le plus proche de O(2), placé par un calcul théorique, est à 2,34 Å, et l'angle C(4)-H(4)..O(2) = 121°22' est en faveur d'un contact étroit et peut-être d'une chélation responsable du maintien de cette forme annulaire.

(★) "staggered" équivaut à "alternée" : une rotation autour de la liaison C(2)-C(3) amène en projection les liaisons de C(2) à 60° des liaisons de C(3).

2-4 Proximités et liaisons intermoléculaires

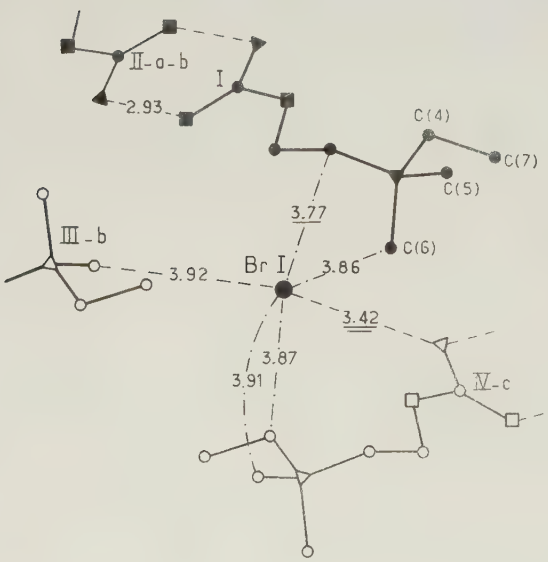
Les molécules sont notées :

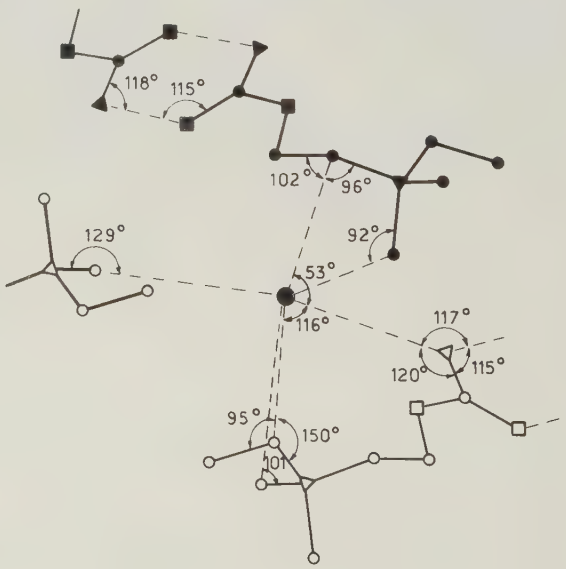
I	x,	y,	z	III	1-x,	$\frac{1}{2}$+y,	$\frac{1}{2}$ - z
II	1-x,	1-y,	1-z	IV	x,	$\frac{1}{2}$ - y,	$\frac{1}{2}$ +z

Les plus courtes distances intermoléculaires observées (en Å) sont réunies ci-dessous (** liaison; * contact; *+contact électrostatique). Les angles intéressants sont portés sur les figures .

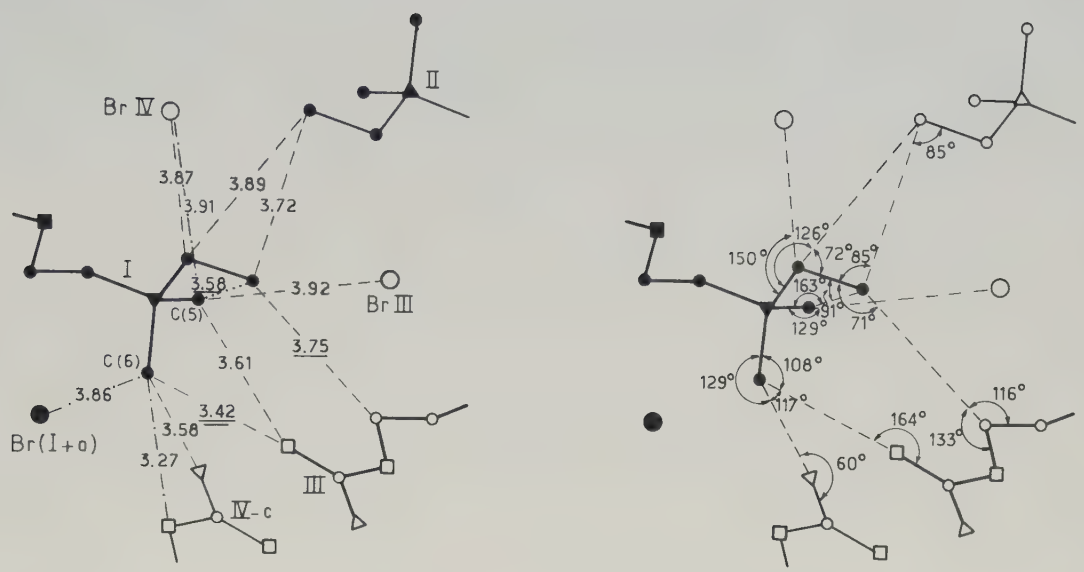
C(1,I)...O(1,II-b)	3,51	
O(1,II-a-b)	3,75	
N(1,II-a-b)	3,63	
O(1,I)...C(1,II-b)	3,51	
C(1,II-a-b)	3,75	
N(1,II-a-b)	2,93**	
O(2,II-b)	3,49	
C(2,II-b)	3,46	
C(5,III-b)	3,61	
C(6,III-b)	3,42*	
N(1,I)...C(1,II-a-b)	3,63	
O(1,II-a-b)	2,93**	
C(3,II-b)	3,48	
C(5,IV-a)	3,80	
C(6,IV)	3,58	
Br(IV)	3,42**	
O(2,I)...O(1,II-b)	3,49	
C(6,IV)	3,27*+	
Br(IV)	3,97	
C(2,I)...C(1,II-b)	3,90	
O(1,II-b)	3,46*	
C(7,III-c)	3,75*	
C(3,I)...N(1,I+c)	3,48	
Br(I+a)	3,77*	
C(5,I)...O(1,III)	3,61	
C(4,I+a)	3,92	
C(7,I+a)	3,58*	
Br(III)	3,92	
Br(IV+a)	3,91	
C(4,I) C(7,II)	3,89	
Br(IV)	3,87	
C(6,I)...C(1,IV-c)	3,72	
O(1,III)	3,42*	
N(1,IV-c)	3,58	
O(2,IV-c)	3,27*+	
Br(I+a)	3,86*+	
C(7,I)...C(2,III)	3,75*	
C(4,II)	3,89	
C(5,I-a)	3,58*	
C(7,II)	3,72*	
Br(I)... N(1,IV-c)	3,42**	
O(2,IV-c)	3,97	
C(3,I-a)	3,77*	
C(4,IV-c)	3,87	
C(5,III-b)	3,92	
C(5,IV-a-c)	3,91	
C(6,I-a)	3,86*+	

Environnement du brome



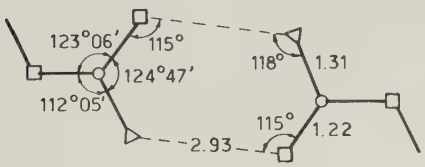


Environnement des méthyles



2-5 Organisation de la structure

a/ Il existe de fortes liaisons hydrogène qui réunissent autour des centres situés en (0, 0, 1/2) et en (0, 1/2, 0) deux groupements carbamates dont les plans moyens sont parallèles et distants de 0,47 Å.



Etant donné la longueur observée pour C-N(1,31 Å), il est probable que l'azote ternaire a la configuration sp^2 ; l'un des hydrogènes du groupement amine, voisin de la direction N...O, est à moins de 2,1 Å de l'oxygène cétonique, ce qui est assez court.

Des distances du même ordre de grandeur (O...N : 2,90 à 2,97 Å) sont signalées pour les diamides (Hospital, 1968). Cela représente une force moyenne. Il en est de bien plus courtes qui oscillent autour de 2,80 Å. Par exemple, le N-méthyl-acétamide présente une distance N...O de 2,825 ± 0,015 Å (Katz, Post, 1960).

b/ - L'azote amine engage son 2ème hydrogène dans une liaison NH... Br^- : la distance N...Br^- est égale à 3,42 Å. D'après les valeurs des angles suivants :

C(1,I)-N(1,I)..Br^-(IV) 120°19' O(1,II-a-b)-N(1,I)..Br^-(IV) 117°06'

il apparaît que ce deuxième atome d'hydrogène doit se trouver près du segment N(1)-Br^-(IV).

c/ - Divers contacts sont à remarquer :

- des contacts $Br^-...CH_2$ et $Br^-...CH_3$ s'établissent entre $Br^-(I)$ et les molécules I-a, et I-c. En effet, on trouve les distances et les angles suivants :

$Br^-(I)...C(3,I-c)$	3,77 Å	$Br^-(I)..C(3,I-c)-N(2,I-c)$	96°04'
$Br^-(I)...C(6,I-a)$	3,86 Å	$Br^-(I)..C(3,I-c)-C(2,I-c)$	102°18'
		$Br^-(I)..C(6,I-a)-N(2,I-a)$	92°27'

- la distance $Br^-(I)...C(4,IV-c)$ ne peut être un contact étroit méthyle-brome malgré sa valeur de 3,87 Å car les angles autour de C(4) valent :

$Br^-(I)..C(4,IV-c)-N(2,IV-c)$ 36°26' et $Br^-(I)..C(4,IV-c)-C(7,IV-c)$ 81°51'

- on note également une distance de 3,27 Å entre O(2,IV-c) et C(6,I). L'angle N(2,I)-C(6,I)..O(2,IV-c), égal à 166°56', montre que le creux du groupement méthyle est pratiquement dirigé vers cet oxygène et il n'y a donc pas de contact étroit, la distance devant être de l'ordre de 3,10 Å. Il y a peut être là cependant une interaction électrostatique entre le méthyle légèrement polarisé et l'oxygène.

Il ne faut pas oublier de signaler une proximité remarquable entre deux molécules homologues à une période : la distance C(7,I)...C(5,I+a) est de 3,58 Å. Entre deux méthyles, c'est très court, mais il existe d'autres exemples : 3,64 Å dans l'iodure de métraginine (Zacharias, 1965), 3,62 Å dans le méthyl-1 thio-β xylopyranoside (Mathieson, 1966); 3,62 Å dans le bis(Nisopropyl éthyl-3 salicyl-aldiminato) palladium (Braun, 1967).

Ceci est dû au fait que l'un des hydrogènes du carbone C(7,I+a) se présente dans le creux du méthyle 5 de la molécule I : en effet, les angles le prouvent :

C(5,I)..C(7,I+a)-C(4,I+a) 91°24' et, N(2,I)-C(5,I)..C(7,I+a) 163°16'

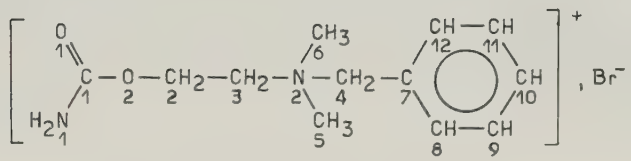
Il semble que les forces de répulsion soient compensées par celles de cohésion de la structure.

En conclusion

les molécules apparaissent couplées en dimères I---II-a-b et III---IV+a-c grâce à des ponts N-H...O centrosymétriques. Suivant la direction $\vec{a}$, les dimères sont en étroit contact par leurs méthyles (carbones C(5,I)...C(7,I+a).

L'ion Br^- assure la cohésion de la structure par une liaison hydrogène NH...Br^- et par des contacts de nature probablement électrostatique avec les méthyles ou les méthylènes en α de l'azote quaternaire de quatre autres molécules voisines.

III-3 BROMURE DE PHENYL-4 CARBAMOYLCHOLINE



3-1 Données cristallographiques

Système orthorhombique, groupe spatial $Pna2_1$

Paramètres de la maille

$a = 12,91 \pm 0,04$ Å
$b = 8,93 \pm 0,02$ Å
$c = 10,64 \pm 0,03$ Å

$V = 1226,6 \pm 10,0$ Å^3

Densité calculée : 1,49 pour 4 molécules anhydres par maille
Densité mesurée : 1,49

F(000) : 624

Nombre de réflexions indépendantes observées (CuKα) : 1038
Nombre de réflexions utilisées dans les calculs : 969

Facteur de reliabilité final : 0,097

3-2 Coordonnées atomiques et coefficients de Debye-Waller

(excepté les hydrogènes)

	x/a	y/b	z/c	σ(Å)	B_i(Å^2)	
C(1)	0,3151	-0,2570	0,1956	0,015	1,6	
O(1)	0,3020	-0,2200	0,0838	0,013	3,5	
N(1)	0,3685	-0,3636	0,2293	0,014	2,3	
O(2)	0,2758	-0,1896	0,2937	0,010	1,8	
C(2)	0,2188	-0,0678	0,2642	0,016	2,0	
C(3)	0,2900	0,0527	0,3034	0,016	2,0	
N(2)	0,2638	0,1860	0,2492	0,012	1,2	
C(5)	0,2804	0,1822	0,1105	0,019	2,8	
C(6)	0,3311	0,2879	0,3191	0,017	2,3	
C(4)	0,1477	0,2193	0,2756	0,015	1,6	
C(7)	0,1196	0,3590	0,2431	0,016	1,8	
C(8)	0,1217	0,4633	0,3355	0,017	2,1	
C(9)	0,0878	0,5968	0,3020	0,017	2,2	
C(10)	0,0616	0,6275	0,1816	0,018	2,5	
C(11)	0,0540	0,5246	0,0904	0,019	2,8	
C(12)	0,0846	0,3924	0,1214	0,017	2,1	
Br	0,0117	0,0318	0,0000	0,001		
	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
	0,0046	0,0099	0,0059	-0,0050	0,0007	-0,0008

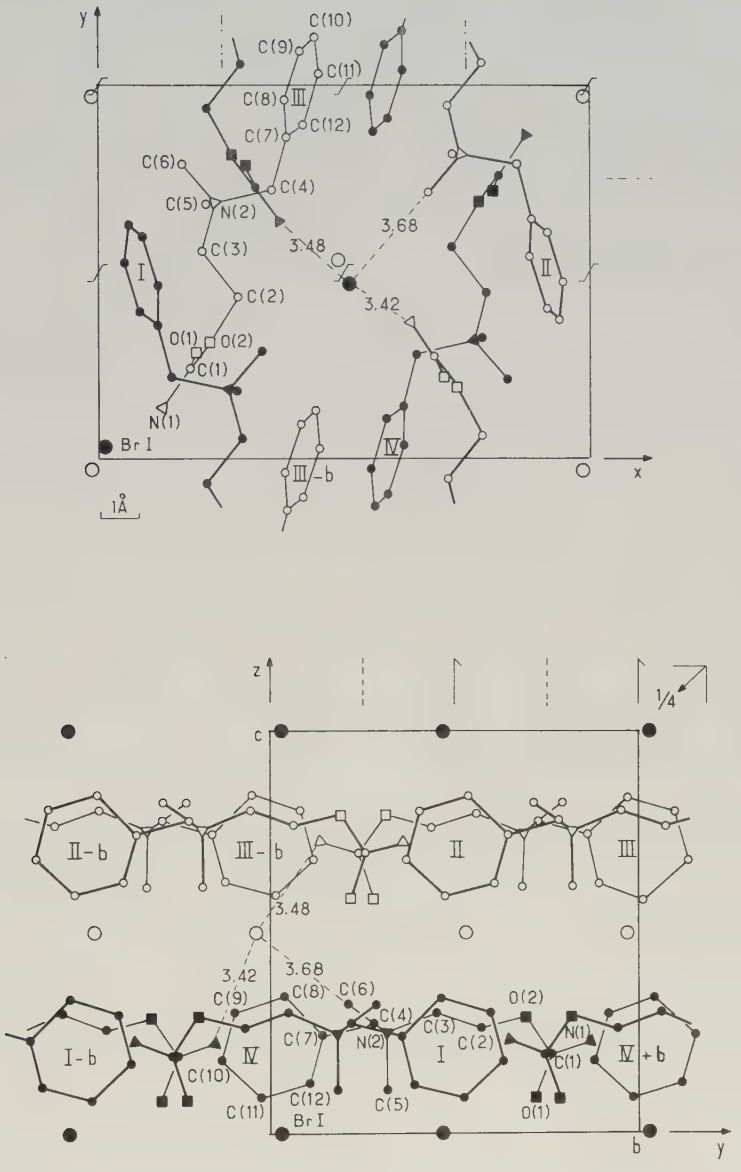
3-3 La molécule cristalline

Longueurs de liaisons

	ℓ (Å)	σ(Å)
C(1)-O(1)	1,255	0,020
C(1)-N(1)	1,304	0,021
C(1)-O(2)	1,336	0,018
O(2)-C(2)	1,439	0,019
C(2)-C(3)	1,556	0,023
C(3)-N(2)	1,471	0,020
N(2)-C(4)	1,559	0,019
N(2)-C(5)	1,491	0,022
N(2)-C(6)	1,520	0,021
C(4)-C(7)	1,460	0,022
C(7)-C(8)	1,420	0,023
C(8)-C(9)	1,428	0,024
C(9)-C(10)	1,358	0,025
C(10)-C(11)	1,405	0,026
C(11)-C(12)	1,397	0,025
C(12)-C(7)	1,410	0,023
O(2)...N(2)	3,72	
C(2)... C(4)	2,97	

Angles de liaisons

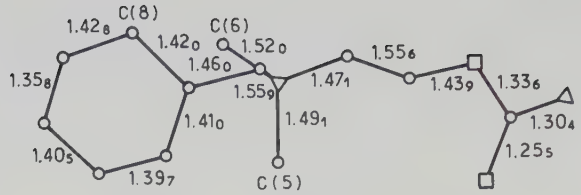
		σ
O(1)-C(1)-N(1)	124°21'	1°30'
N(1)-C(1)-O(2)	112°35'	1°21'
O(1)-C(1)-O(2)	123°02'	1°25'
C(1)-O(2)-C(2)	115°50'	1°11'
O(2)-C(2)-C(3)	105°49'	1°14'
C(2)-C(3)-N(2)	115°55'	1°17'
C(3)-N(2)-C(4)	109°25'	1°13'
C(3)-N(2)-C(5)	105°17'	1°10'
C(3)-N(2)-C(6)	109°42'	1°07'
C(4)-N(2)-C(5)	114°43'	1°15'
C(4)-N(2)-C(6)	108°45'	1°11'
C(5)-N(2)-C(6)	108°50'	1°08'
N(2)-C(4)-C(7)	113°08'	1°14'
C(4)-C(7)-C(8)	120°37'	1°26'
C(4)-C(7)-C(12)	121°01'	1°26'
C(8)-C(7)-C(12)	118°16'	1°30'
C(7)-C(8)-C(9)	118°58'	1°30'
C(8)-C(9)-C(10)	121°01'	1°37'
C(9)-C(10)-C(11)	120°34'	1°43'
C(10)-C(11)-C(12)	119°07'	1°42'
C(11)-C(12)-C(7)	121°34'	1°35'



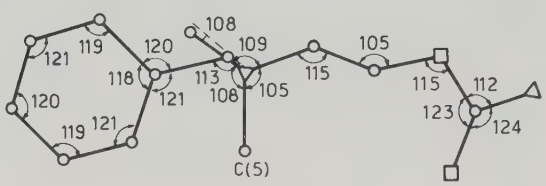
BROMURE DE PHENYL-4 CARBAMOYLCHOLINE (Cch III)

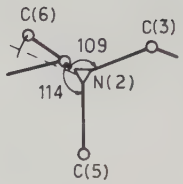
Projections de la structure suivant [001] et [100]

Longueurs de liaisons



Angles de liaisons





Le groupement carbamate est plan et il présente des angles nettement inégaux. La liaison C(1)-N(1) est très courte, tandis qu'il existe une nette différence entre les longueurs de liaisons C(1)-O(2) et O(2)-C(2). Autour de l'azote quaternaire, les valeurs obtenues sont satisfaisantes sauf pour C(5)-N(2)-C(4). Il semble d'après les longueurs de liaisons que le carbone C(4) soit mal placé.
La moyenne des longueurs C-N autour de l'azote quaternaire vaut : $1,510 \pm 0,020$ Å.

Conformation

La chaîne radicalaire présente une forme semi-allongée, le groupement carbamate plan contient l'atome de carbone C(2). Les torsions se produisent autour des liaisons O(2)-C(2), C(2)-C(3), C(3)-N(2). Les équations normalisées des différents plans atomiques intéressants (rapportées au référentiel orthonormé de la structure) sont les suivantes :

O(2)-C(2)-C(3)

$$-0,403\,x - 0,008\,y + 0,914\,z - 1,436 = 0$$

L'atome C(6) s'écarte de ce plan de 0,08 Å

C(2)-C(3)-N(2)

$$-0,597\,x + 0,189\,y + 0,779\,z - 0,378 = 0$$

C(3)-N(2)-C(4)

$$0,258\,x + 0,441\,y + 0,858\,z - 3,965 = 0$$

N(2)-C(4)-C(7)

$$0,238\,x + 0,296\,y + 0,925\,z - 3,805 = 0$$

C(4)-C(7)-C(8)-C(9)-C(10)-C(11)-C(12)

$$0,943\,x + 0,209\,y - 0,256\,z - 1,511 = 0$$

Ecarts en Å des atomes à ce plan :

C(4)	-0,009	C(8)	0,011	C(10)	0,035
C(7)	0,023	C(9)	-0,036	C(11)	-0,020
				C(12)	-0,003

C(1)-O(1)-N(1)-O(2)-C(2)

$$0{,}834\,x + 0{,}549\,y + 0{,}047\,z - 2{,}111 = 0$$

Ecarts en Å des atomes à ce plan

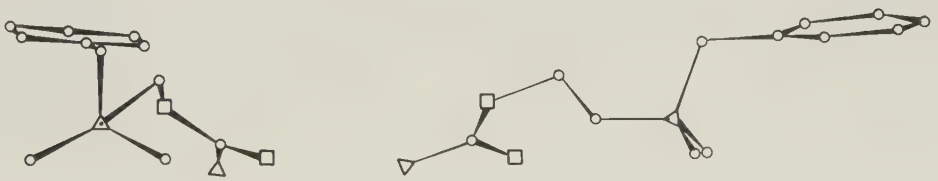
C(1)	-0,005	N(1)	0,011	C(2)	0,012
O(1)	-0,002	O(2)	-0,015		

Les molécules I et II reliées par un axe binaire hélicoïdal sont superposables ; il en est de même pour les molécules III et IV. Ces deux couples sont homologues par rapport à des plans de glissement et constituent par conséquent des couples d'énantiomères ayant des angles de torsion égaux en valeur absolue mais de signes opposés (*).

	O(1)-C(1)-O(2)-C(2)	C(1)-O(2)-C(2)-C(3)	O(2)-C(2)-C(3)-N(2)
I et II	0°	-106°	+162°
III et IV	0°	+106°	-162°

	C(2)-C(3)-N(2)-C(4)	C(3)-N(2)-C(4)-C(7)	N(2)-C(4)-Cycle plan
I et II	+54°	+170°	-93°
III et IV	-54°	-170°	+93°

Voici les projections de la molécule suivant la liaison C(3)-N(2), puis sur un plan parallèle au plan C(3)-N(2)-C(4).



Le rapprochement des atomes C(2) et C(4) à 2,97 Å est visible, de même que la distorsion de la chaîne.

(*) Voir les conventions adoptées pour ces angles page 113 (III,2,2).

L'oxygène O(1) situé à 2,66 Å du carbone C(2) est proche d'un seul des hydrogènes fixés sur cet atome.

Le plan C(3)-N(2)-C(4) doit être un plan de symétrie pour la tête cationique : on constate en effet que le plan médian du cycle est légèrement déporté (environ 9°) par rapport à C(3)-N(2)-C(4) et que les carbones C(5) et C(6) sont pratiquement équidistants (1,22 Å et 1,28 Å). L'atome C(2) s'en écarte d'autant (1,28 Å), par suite de la rotation de 54° autour de C(3)-N(2) qui amène l'atome C(6) dans le plan O(2)-C(2)-C(3). Le groupement carbamate est déjeté par rapport à ce plan C(6)-C(3)-C(2)-O(2) avec lequel il fait un angle de 162°.

Les différentes rotations internes confèrent à cette molécule une forme semi-repliée intermédiaire entre la configuration allongée de la carbamoylcholine (bromure) et la conformation annulaire de la méthyl-4- carbamoylcholine (bromure).

3-4 Proximités et liaisons intermoléculaires

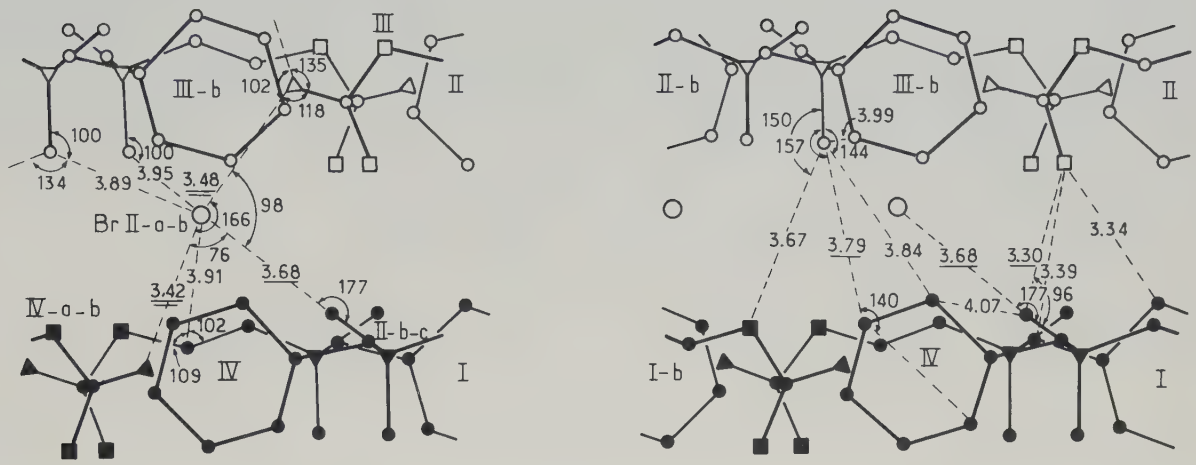
Les molécules numérotées de I à IV, correspondent aux positions générales :

I	x,	y,	z,	III	$\frac{1}{2}-x$,	$\frac{1}{2}+y$,	$\frac{1}{2}+z$,
II	1-x,	1-y,	$\frac{1}{2}+z$,	IV	$\frac{1}{2}+x$,	$\frac{1}{2}-y$,	z

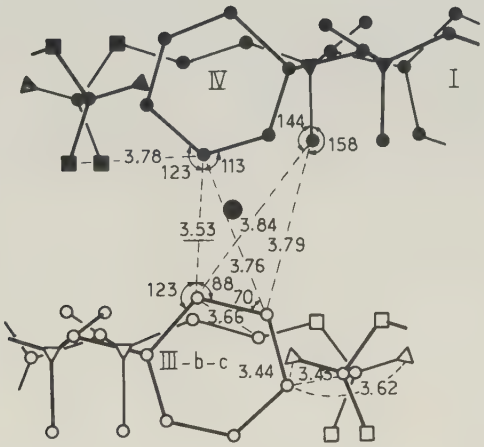
Les plus courtes distances intermoléculaires observées (en Å) sont réunies ci-dessous (** liaison; * contact; *+ contact électrostatique). Les angles intéressants sont portés sur les figures.

C(1,I)...	C(9,IV)	4,02
	C(10,IV)	3,43*
	C(11,IV)	4,00
O(1,I)...	N(2,III-b-c)	3,77
	C(6,III-b-c)	3,30*
	C(4,III-b-c)	3,39*
	C(7,III-b-c)	3,84
	C(8,III-b-c)	3,34*
	C(10,IV)	3,62
N(1,I)...	C(10,IV)	3,44
	Br(II-b)	3,42**
	Br(IV-b)	3,48**
O(2,I)...	C(4,III-b-c)	3,67
	C(10,IV)	3,92
C(2,I)...	Br(II-a-b)	3,91
	Br(I)	4,00
C(3,I)...	C(11,III-b)	3,67*
	C(12,III-b)	4,07
N(2,I)...	O(1,III)	3,77
C(4,I)...	O(1,III)	3,39*
	Br (II-a-b)	4,00
	Br (I)	3,88
C(5,I)...	O(2,III-c)	3,67
	C(8,III-b-c)	3,84
	C(9,III-b-c)	3,79*
	C(12,IV)	4,00
	Br (I)	3,95
C(6,I)...	O(1,III)	3,30*
	C(8,IV)	4,07
	Br(III)	3,68*+
C(7,I)...	O(1,III)	3,84
C(8,I)...	O(1,III)	3,34*
	C(4,III)	3,84
	C(11,II-a)	3,54*
C(9,I)...	C(1,IV-a)	4,02
	C(4,III)	3,79*
	C(11,II-a)	3,77
C(10,I)..	C(1,IV-a)	3,43*
	O(1,IV-a)	3,62
	N(1,IV-a)	3,44
	O(2,IV-a)	3,92
C(11,I)..	C(1,IV-a)	4,00
	C(3,III-c)	3,67*
	C(8,II-a-c)	3,54*
	C(9,II-a-c)	3,77
C(12,I)..	C(3,III-c)	4,07
	C(5,IV-a)	4,00
	Br(I)	3,89
Br(I)...	N(1,III-c)	3,42**
	N(1,IV-a-b)	3,48**
	C(2,II-a-b-c)	3,91
	C(6,III-b-c)	3,68*+
	C(4,II-a-b-c)	4,00
	C(2,I)	4,00
	C(4,I)	3,88
	C(5,I)	3,95
	C(12,I)	3,89

Environnements du brome et des méthyles

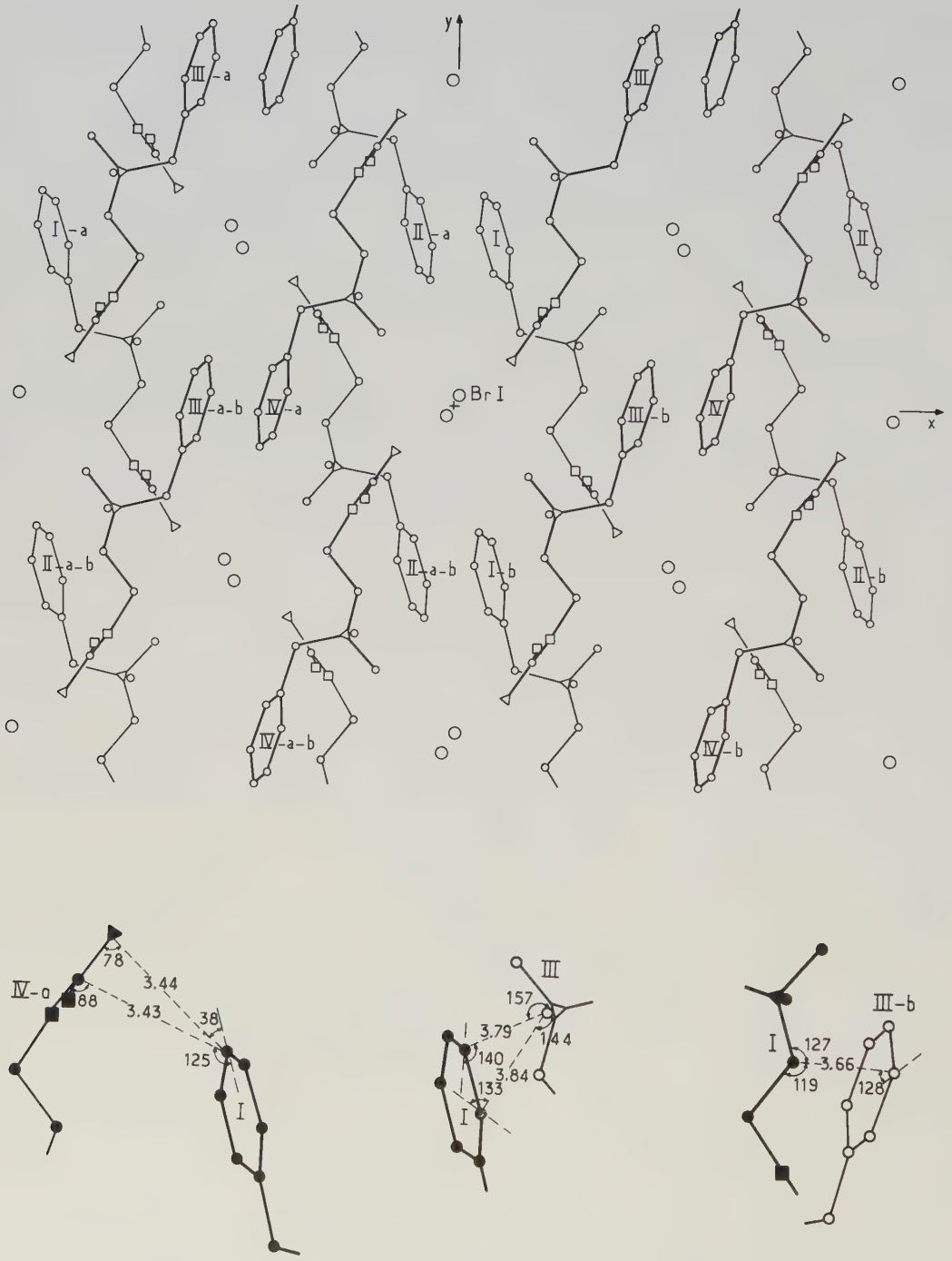


Contacts des benzyles



3-5 Organisation de la structure

La structure est constituée de deux familles A et B de pseudo-feuillets moléculaires qui, orientés en arêtes de poisson (herring bones) suivant des plans parallèles aux directions $(\bar{2}\,1\,0)$ et $(2\,1\,0)$, s'interpénètrent. Ces plans contiennent les axes hélicoïdaux parallèles à 0z et situés en (0, 0) et $(\frac{1}{2}, 1)$ d'une part, $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ et $(0, \frac{3}{2})$ d'autre part; ils se déduisent l'un de l'autre par symétrie par rapport au plan de glissement $\vec{n}$ placé en $(\frac{1}{4}, 0, 0)$.



BROMURE DE PHENYL 4- CARBAMOYLCHOLINE

-Imbrication des pseudo-feuillets A et B de molécules
-Benzyles : proximités

a) dans chaque "feuillet" se manifestent plusieurs relations intermoléculaires.

Les pseudo-feuillets d'orientation A sont décalés d'une période b; ils contiennent les molécules homologues de type III et IV reliées les unes aux autres par la symétrie 2_1 (c'est-à-dire IV-a-b, Br^-(I), III, IV+b etc...).

1/ - Autour des axes situés en (0, 0), les liaisons H-N-H...Br^-...H-N-H disposées suivant un enroulement hélicoïdal de liaisons de 3,42 Å et 3,48 Å, unissent les molécules IV-a-b et III.

2/ - Autour des axes situés en $(\frac{1}{2}, 1)$, des liaisons de Van der Waals relient les groupements benzyles des molécules III et IV-b avec, en particulier un contact C(8)...C(11) de 3,54 Å.

3/ - Entre les pseudo-feuillets, apparaissent des contacts Br^-...H_3C. En particulier avec le carbone C(6), ce contact pourrait être de nature électrostatique: la distance Br^-(I)...C(6,III-b) = 3,68 Å et l'angle correspondant Br^-(I)...C(6,III-b) - N(2,III-b) = 177° sont en faveur d'une telle hypothèse puisque le brome se présente suivant l'axe N-C du groupement.

Dans les pseudo-feuillets d'orientation B qui comprennent les séries de molécules II-a, I, II-2b, etc... on observe les mêmes relations intermoléculaires autour des axes $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ et $(0, \frac{1}{2})$.

b) - Entre les pseudo-feuillets A et B existent divers contacts : chaque molécule de type A est proche de molécules de type B appartenant à 3 feuillets consécutifs:

par exemple la molécule I est en contact plus ou moins étroit par son groupement benzyle avec les molécules IV-a (groupement carbamate) et III (groupement méthyle) d'une part, et d'autre part avec la molécule III-b grâce aux relations entre le groupement benzyle de cette dernière et le méthylène C(3,I). Ces proximités sont de l'ordre de 3,44 , 3,79 et 3,66 Å.

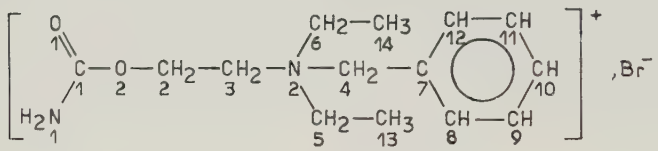
Les valeurs des angles indiquent qu'il ne s'agit pas de contacts.

On remarque de plus un contact entre l'oxygène cétonique et un méthyle : O(1,I) ... C(6,III-b-c) = 3,30 Å , l'angle O(1,I) ... C(6,III-b-c) - N(2,III-b-c) étant de 96° .

En conclusion

La structure constituée de pseudo-feuillets imbriqués présente des liaisons fortes de type N-H...Br^- , deux proximités intéressantes -CH_3 ...Br^- et -CH_3 ...O, et des liaisons de Van der Waals entre les groupements -CH_3, carbamate et phényle .

3-4 BROMURE DE DIMETHYL-5,6 PHENYL-4 CARBAMOYLCHOLINE



4-1 Données cristallographiques

Système orthorhombique, groupe spatial P b c a

Paramètres de la maille

$a = 31,430 \pm 0,040$ Å
$b = 9,759 \pm 0,006$ Å
$c = 10,000 \pm 0,006$ Å

$V = 3067,2 \pm 7,6$ Å^3

Densité calculée : 1,433 pour 8 molécules anhydres par maille
Densité mesurée : 1,427

F(000) = 688

Nombre de réflexions indépendantes observées (Cu Kα) : 1677
Nombre de réflexions utilisées dans les calculs : 1006

Facteur de reliabilité final : R= 0,103

4-2 Coordonnées atomiques et coefficients de Debye-Waller (excepté les hydrogènes)

	x/a	y/b	z/c	σ(Å)	B_i(Å^2)	
C(1)	-0,0037	0,2800	0,4108	0,017	2,0	
O(1)	-0,0111	0,3164	0,3002	0,013	2,8	
N(1)	-0,0244	0,3163	0,5253	0,015	2,8	
O(2)	0,0259	0,1844	0,4390	0,012	2,3	
C(2)	0,0511	0,1442	0,3221	0,019	2,6	
C(3)	0,0737	0,0066	0,3541	0,019	2,8	
N(2)	0,1152	0,0139	0,4388	0,013	1,8	
C(4)	0,1456	0,1148	0,3730	0,017	1,7	
C(5)	0,1053	0,0696	0,5793	0,019	2,8	
C(6)	0,1322	-0,1277	0,4508	0,019	2,6	
C(7)	0,1904	0,1133	0,4291	0,018	2,2	
C(8)	0,2216	0,0369	0,3640	0,024	4,5	
C(9)	0,2641	0,0429	0,4129	0,022	4,0	
C(10)	0,2742	0,1283	0,5195	0,024	4,7	
C(11)	0,2438	0,2035	0,5825	0,022	4,0	
C(12)	0,2010	0,2006	0,5336	0,022	4,1	
C(13)	0,0696	-0,0103	0,6508	0,021	3,6	
C(14)	0,1396	-0,2011	0,3134	0,022	3,5	
Br	0,1116	0,0341	0,0070	0,002		
	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
	0,0008	0,0088	0,0087	-0,0008	-0,0006	-0,0001

4-3 La molécule cristalline

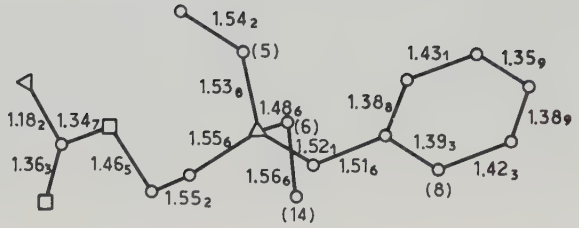
Longueurs de liaisons

	ℓ (Å)	σ(Å)
C(1)-O(1)	1,182	0,022
C(1)-N(1)	1,363	0,023
C(1)-O(2)	1,347	0,021
O(2)-C(2)	1,465	0,023
C(2)-C(3)	1,552	0,027
C(3)-N(2)	1,556	0,024
N(2)-C(4)	1,521	0,022
N(2)-C(5)	1,538	0,024
N(2)-C(6)	1,486	0,023
C(4)-C(7)	1,516	0,025
C(7)-C(8	1,393	0,030
C(8)-C(9)	1,423	0,033
C(9)-C(10)	1,389	0,033
C(10)-C(11)	1,359	0,033
C(11)-C(12)	1,431	0,032
C(12)-C(7)	1,388	0,029
C(5)-C(13)	1,542	0,029
C(6)-C(14)	1,566	0,029
O(2)...N(2)	3,26	
O(2)...C(5)	3,07	
O(2)...C(13)	3,16	

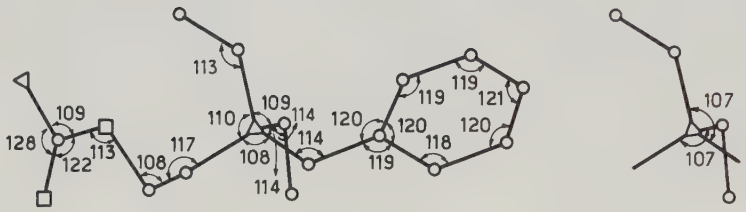
Angles de liaisons

		σ
O(1)-C(1)-N(1)	127°45'	1°42'
N(1)-C(1)-O(2)	109°29'	1°29'
O(1)-C(1)-O(2)	122°35'	1°38'
C(1)-O(2)-C(2)	113°03'	1°21'
O(2)-C(2)-C(3)	108°19'	1°29'
O(2)-C(3)-N(2)	117°07'	1°31'
C(3)-N(2)-C(4)	108°41'	1°17'
C(3)-N(2)-C(5)	110°05'	1°19'
C(3)-N(2)-C(6)	107°36'	1°20'
C(4)-N(2)-C(5)	107°03'	1°17'
C(4)-N(2)-C(6)	114°15'	1°19'
C(5)-N(2)-C(6)	109°07'	1°21'
N(2)-C(4)-C(7)	114°43'	1°25'
C(4)-C(7)-C(8)	119°03'	1°45'
C(4)-C(7)-C(12)	119°17'	1°43'
C(8)-C(7)-C(12)	120°50'	2°07'
C(7)-C(8)-C(9)	118°32'	2°05'
C(8)-C(9)-C(10)	120°09'	2°08'
C(9)-C(10)-C(11)	121°14'	2°13'
C(10)-C(11)-C(12)	119°25'	2°08'
C(11)-C(12)-C(7)	119°38'	1°59'
N(2)-C(5)-C(13)	113°04'	1°34'
N(2)-C(6)-C(14)	114°03'	1°56'

Longueurs de liaisons



Angles interatomiques



La somme des angles autour de l'azote N(1) montre que le groupement carbamate est plan mais ces angles sont inégaux. Les deux liaisons C(1)-O(2) et O(2)-C(2) sont différenciées. Les angles autour de l'azote quaternaire sont proches de la valeur tétraédrique et la moyenne des longueurs N(2)-C vaut 1,525 ± 0,023 Å.

La liaison C(1)-N(1) paraît moins courte que dans les deux dérivés substitués de la carbamoylcholine vus précédemment. Par contre, la distance C(1)-O(1) semble inférieure à la valeur moyenne.

Conformation

La chaîne radicalaire se replie et adopte une forme "annulaire" avec une proximité O(2)...N(2) égale à 3,26 Å. L'atome C(2) est coplanaire avec le groupement carbamate, mais les torsions se produisent autour des liaisons à partir de O(2)-C(2). Les équations normalisées des différents plans atomiques de la molécule (rapportées au référentiel de la structure) sont :

O(2)-C(2)-C(3)

$$0,785\,x + 0,502\,y + 0,363\,z - 3,137 = 0$$

C(2)-C(3)-N(2)

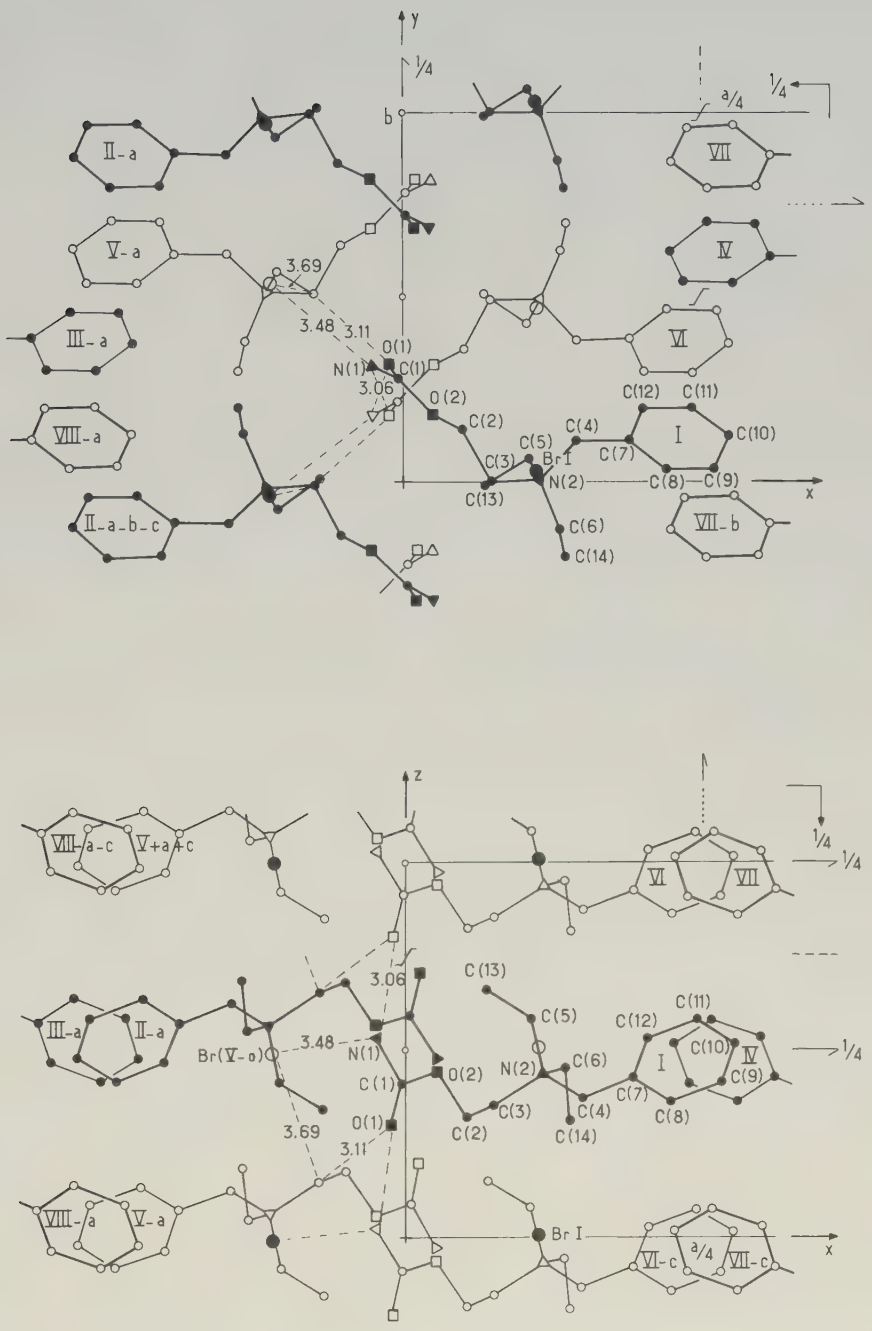
$$0,539\,x - 0,085\,y + 0,834\,z - 1,712 = 0$$

C(3)-N(2)-C(4)

$$0,392\,x + 0,743\,y + 0,542\,z - 1,058 = 0$$

N(2)-C(4)-C(7)

$$-0,259\,x + 0,697\,y + 0,668\,z - 2,088 = 0$$



BROMURE DE DIMETHYL 5,6 - PHENYL 4 - CARBAMOYLCHOLINE (CchIV)

Projections de la structure suivant [001] et [010]

N(2)-C(5)-C(13)

$$0,680\,x - 0,620\,y + 0,390\,z - 4,092 = 0$$

N(2)-C(6)-C(14)

$$0,933\,x + 0,358\,y - 0,029\,z - 3,301 = 0$$

C(4)-C(7)-C(8)-C(9)-C(10)-C(11)-C(12)

$$-0,202\,x - 0,752\,y + 0,627\,z - 0,598 = 0$$

Ecarts en Å des atomes à ce plan :

C(4)	0,028	C(10)	0,026	C(5)	-1,852
C(7)	-0,049	C(11)	-0,009	C(6)	-2,325
C(8)	-0,004	C(12)	0,003		
C(9)	0,003				

C(1)-O(1)-N(1)-O(2)-C(2)

$$0,650\,x + 0,748\,y + 0,134\,z - 2,503 = 0$$

Ecarts en Å des atomes à ce plan :

C(1)	0,016	O(2)	-0,038
O(1)	-0,017	C(2)	0,025
N(1)	0,012		

Les molécules I, II, VII et VIII sont identiques. Leurs symétriques par rapport aux plans de glissement (molécules III, IV, V et VI) sont leurs énantiomères, non superposables par conséquent.

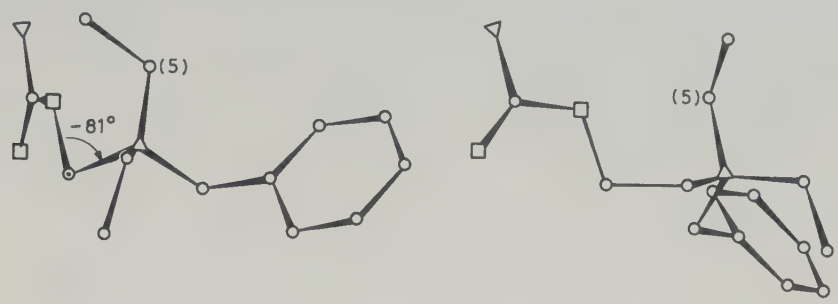
Il y a donc deux formes de molécules, droite et gauche, les angles de torsion autour des liaisons ayant même valeur absolue mais des signes opposés (*).

	O(1)-C(1)-O(2)-C(2)	C(1)-O(2)-C(2)-C(3)	O(2)-C(2)-C(3)-N(2)
I, II, VII, VIII	0°	-159°	-81°
III, IV, V, VI	0°	+159°	+81°

	C(2)-C(3)-N(2)-C(4)	C(3)-N(2)-C(4)-C(7)	N(2)-C(4)-Cycle plan
I, II, VII, VIII	-53°	+169°	+93°
III, IV, V, VI	+53°	-169°	-93°

(*) voir les conventions adoptées pour ces angles page 113 (III, 2, 2)

Les projections qui montrent le mieux la torsion de la chaîne sont soit celle sur un plan perpendiculaire à la liaison C(2)-C(3), soit celle sur le plan O(2)-C(2)-C(3).



Une conformation proche de celle du bromure de méthyl-4 carbamoylcholine se retrouve ici, les angles étant semblables à une dizaine de degrés près. C'est la forme de l'acétylcholine (bromure) et d'autres agents cholinergiques déjà cités.

Cette conformation est telle que le carbone C(2) est coplanaire du groupement carbamate: l'oxygène O(1) est ainsi équidistant ($\simeq$ 2,01 Å) des deux hydrogènes fixés sur C(2).

Il faut surtout remarquer les trois proximités O(2)...N(2), O(2)...C(5) et O(2)...C(13) qui valent respectivement 3,26 , 3, 07 et 3,16 Å. La molécule en se repliant présente un voisinage de l'oxygène ester avec l'un des groupements éthyles; il est possible de placer théoriquement les atomes d'hydrogène sur les carbones C(2), C(3), C(4) et C(5) (distance C-H : 1,0 Å). Les distances sont les suivantes (en Å) :

O(2)...C(3)	3,25	O(2)...C(5)	3,07
O(2)...H(1,3)	2,52	O(2)...H(1,5)	2,60
O(2)...H(2,3)	3,25	O(2)...H(2,5)	4,09

Trois angles sont importants :

O(2)..C(5)-N(2)	82°53'
O(2)..C(5)-C(13)	78°46'
O(2)..C(13)-C(5)	72°35'

Ces valeurs montrent que l'oxygène ester est plus ou moins en contact avec un des hydrogènes fixés sur C(5).

Par contre, en considérant l'encombrement des hydrogènes reliés à C(4), il semblerait que H(1,13) et H(2,13) soient à peu près équidistants de l'oxygène O(2) mais qu'ils ne soient plus en contact (H...O(2) $\simeq$ 3,2 Å).

Faut-il penser que la stabilité assez remarquable de cette conformation "annulaire" est due à une interaction entre l'oxygène ester O(2) et les hydrogènes liés à deux carbones en α de l'azote quaternaire, plutôt qu'à une influence électrostatique directe de l'azote électropositif sur O(2) électronégatif ? Les angles donnés ci-dessus, trop éloignés de l'angle tétraédrique de 110°, laissent supposer que l'interaction C-H...O n'est sans doute pas du type défini par J.Sutor entre C(5) et O(2) et qu'elle est encore plus invraisemblable entre C(13) et O(2) .

Considérons enfin la tête cationique :

Les éthyles ne sont pas dans le plan bissecteur de l'angle C(3)-N(2)-C(4). Les trois atomes C(5), N(2) et C(6) définissent un plan dont C(13) et C(14) s'écartent, d'un même côté, de 1,28 Å et 0,13 Å respectivement. Le premier groupement C_2H_5 est donc pratiquement dans ce plan bissecteur (angle C(5)-N(2)-C(6), N(2)-C(6)-C(14) = 5°23') tandis que le deuxième s'en éloigne notablement (angle C(5)-N(2)-C(6) , N(2)-C(5)-C(13) = 64°29').

Cette dissymétrie s'explique sans doute par l'encombrement des molécules voisines et peut-être par l'interaction dont il a été question plus haut avec l'oxygène ester.

4-4 Proximités et liaisons intermoléculaires

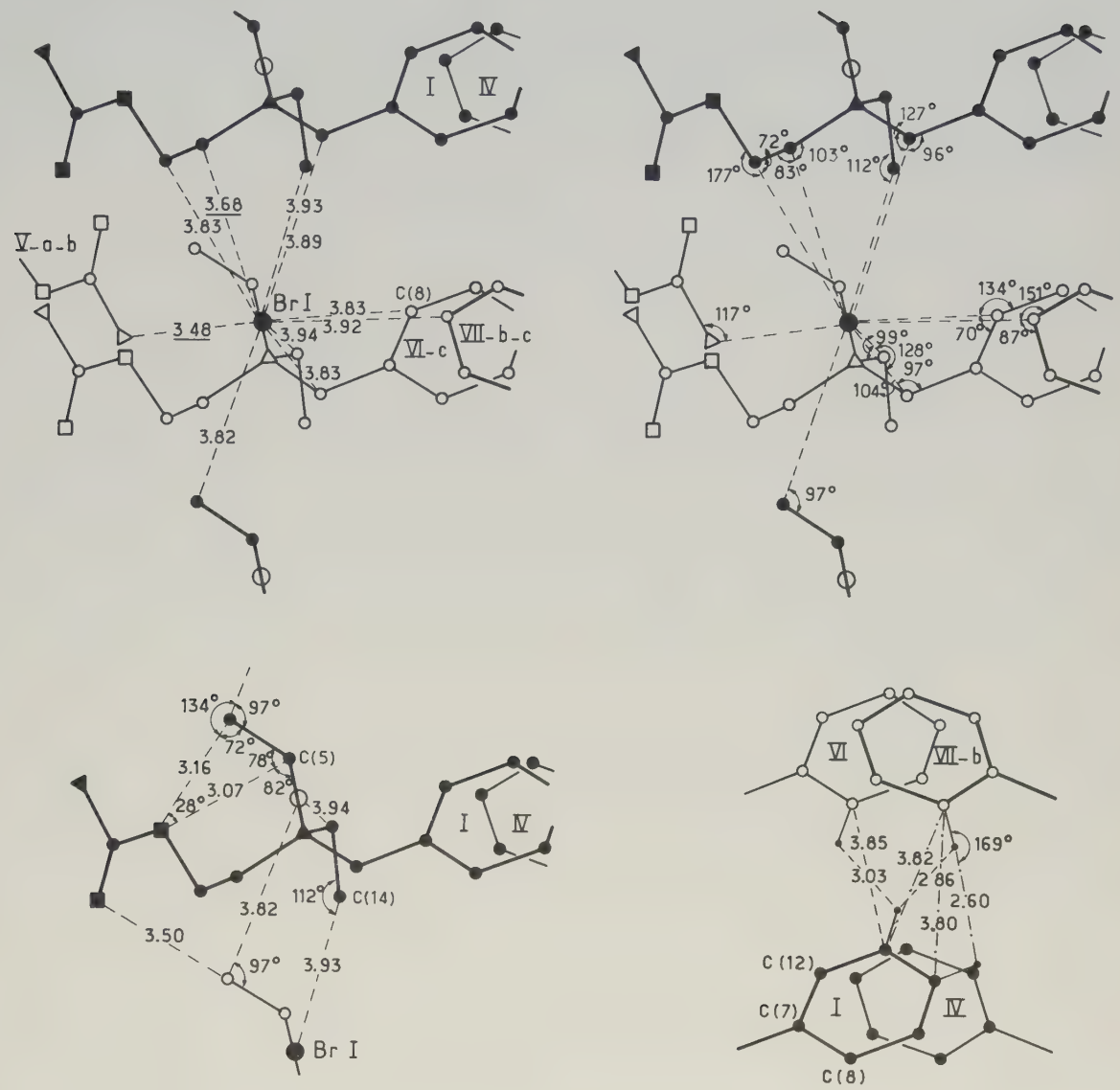
Les molécules numérotées de I à VIII ont pour positions générales :

I	x , y , z	V	$1-x , \frac{1}{2}+y , \frac{1}{2}-z$
II	$1-x , 1-y , 1-z$	VI	$x , \frac{1}{2}-y , \frac{1}{2}+z$
III	$\frac{1}{2}+x , \frac{1}{2}-y , 1-z$	VII	$\frac{1}{2}-x , 1-y , \frac{1}{2}+z$
IV	$\frac{1}{2}-x , \frac{1}{2}+y , z$	VIII	$\frac{1}{2}+x , y , \frac{1}{2}-z$

Les plus courtes distances intermoléculaires observées (en Å) sont réunies ci-dessous (** liaison; * contact; *+ contact électrostatique). Les angles intéressants sont portés sur les figures.

C(1,I)...C(13,II-a-b)		3,40
O(1,I)...	N(1,VI-c)	3,06**
	C(2,V-a)	3,64
	C(3,V-a)	3,11*
	C(13,II-a-b)	3,54
	C(13,VI-c)	3,50
N(1,I)...	O(1,VI)	3,06**
	C(2,VI)	3,82
	C(3,II-a-b)	3,71
	C(6,II-a-b)	3,86
	C(13,II-a-b)	3,74
	Br(V-a)	3,48**
O(2,I)...	C(13,II-a-b)	3,56
	Br(VI)	3,90
C(2,I)...	O(1,V-a-b)	3,64
	N(1,VI-c)	3,82
	C(5,VI-c)	4,07
	C(13,II-a-b)	4,02
	C(13,VI-c)	4,00
	Br(I)	3,82*
C(3,I)...	O(1,V-a-b)	3,11*
	N(1,II-a-b)	3,71
	Br(I)	3,68*
C(4,I)...	Br(VI)	3,83*
	Br(I)	3,89
C(5,I)...	Br(VI)	3,93
	C(2,VI)	4,07
C(6,I)...	N(1,II-a-b)	3,86
	C(10,IV-b)	3,84
C(8,I)...	C(10,VII-b-c)	3,80
	C(11,VII-b-c)	3,82
	C(11,VI-c)	3,85
	C(11,IV-b)	4,06
C(9,I)...	C(11,IV-b)	3,73
	C(12,IV-b)	3,71
	C(14,IV)	4,05
	Br(VII-b)	4,09
C(10,I)..	C(6,IV)	3,84
	C(8,VII-b)	3,80
	C(14,VII-b)	4,06
	C(14,IV)	3,79
	Br(VII-b)	3,92
C(11,I)..	C(8,IV)	4,06
	C(8,VI)	3,85
	C(8,VII-b)	3,82
	C(9,IV)	3,73
C(12,I)...	C(9,IV)	3,71
	Br(VI)	3,83
C(13,I)...	C(1,II-a-b)	3,40
	O(1,II-a-b)	3,54
	O(1,VI)	3,50
	N(1,II-a-b)	3,74
	O(2,II-a-b)	3,56
	C(2,II-a-b)	4,02
	C(2,VI)	4,00
	Br(I+c)	3,82
C(14,I)...	C(9,IV-b)	4,05
	C(10,IV-b)	3,79
	C(10,VII-b-c)	4,06
	Br(I)	3,93
Br(I)...	N(1,V-a-b)	3,48**
	C(3,I)	3,68*
	O(2,VI-c)	3,90
	C(4,VI-c)	3,83*
	C(5,VI-c)	3,93
	C(9,VII-b-c)	4,09
	C(10,VII-b-c)	3,92
	C(12,VI-c)	3,83
	C(13,I-c)	3,82
	C(2,I)	3,82*
	C(4,I)	3,89
	C(14,I)	3,93

Environnements du brome et des éthyles - Contacts des benzyles



4-5 Organisation de la structure

La structure est formée de feuillets moléculaires parallèles à (100).

a) A l'intérieur des feuillets, la cohésion est assurée :

- par interactions des ions Br^- avec un groupement amine et un groupement méthylènique :
  N(1)...Br^- 3,48 Å et C(3)...Br^- 3,68 Å
- par interactions de l'oxygène O(1) avec un groupement amine et le même groupement méthylènique : N(1)...O 3,06 Å et C(3)...O 3,11 Å.

Les deux hydrogènes de $-NH_2$ sont bien engagés dans des liaisons hydrogène : en effet les valeurs des angles :

C(1,I) - N(1,I) .. Br^- (V-a)	117°06'
C(1,I) - N(1,I) .. O(1,IV)	125°17'

montrent que les deux atomes H de $-NH_2$ peuvent être situés au voisinage immédiat des segments C _ _Br^- et C _ _O.

Les deux hydrogènes liés à C(3) (méthylène en α de l'azote quaternaire), placés théoriquement, sont probablement en contact avec Br^- et O(1).

Les angles sont :

O(1,I)..C(3,V-a)-C(2,V-a)	97°08'
O(1,I)..C(3,V-a)-N(2,V-a)	145°52'
Br^-(V-a)..C(3,V-a)-C(2,V-a)	83°43'
Br^-(V-a)..C(3,V-a)-N(2,V-a)	103°48'

Ces interactions forment un enchaînement entre les atomes suivants : Br^-(V-a)... N(1,I)...O(1,VI)...C(5,II-a-b)...N(1,VI)...O(1,I+c)...C(5,V-a+c)...Br^-(V-a+c)... etc ..., situés dans quatre plans parallèles à 0z, symétriques deux à deux par rapport au plan de glissement $\vec{c}$ en $\frac{b}{4}$. Il est répété par les centres de symétrie et les plans de glissement $\vec{a}$. Ce sont de vraies liaisons intermoléculaires assurant la cohésion des parties hydrophiles des molécules.

b) des contacts entre feuillets existent au niveau des plans de glissement $\vec{b}$, contenant les axes 2_1, entre les groupements phényles. On observe une proximité de 2,60 Å entre les atomes H(8) et H(10) (placés théoriquement).

De telles structures formées de feuillets hydrophiles en surface et dont les parties hydrophobes en regard sont apparemment très peu liées entre elles sont fréquentes.

En conclusion

Les molécules s'assemblent d'une part grâce à des liaisons de Van der Waals entre leurs groupements phényles (hydrophobes), d'autre part grâce à des liaisons de type hydrogène à caractère éventuellement électrostatique entre les groupements hydrophiles $>C=O$, $>C-NH_2$, $-CH_2^-$ et l'ion brome.

TROISIEME PARTIE

ANALYSE COMPAREE DES STRUCTURES CRISTALLINES

INTRODUCTION

Les méthoniums d'une part, les dérivés de la carbamoylcholine d'autre part, appartiennent à deux familles de molécules qui se rattachent au groupe des ammoniums quaternaires.

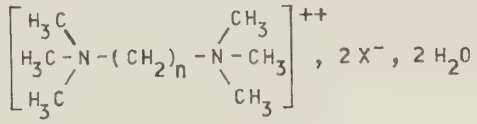
Ces composés sont ioniques :

- le cation est constitué d'une chaîne non ramifiée se terminant à l'une des extrémités (ou aux deux) par un azote quaternaire. Celui-ci porte théoriquement une charge positive. La chaîne forme le substituant le plus long, les trois autres sont des groupements carbonés dont le plus simple est le radical méthyle. Il n'y a donc pas d'hydrogène fixé sur l'azote.

- les anions des quelques composés étudiés ou mentionnés ici sont des ions brome, à une exception près où il s'agit d'un ion chlore.

Les modifications subies par le cation sont de deux sortes :

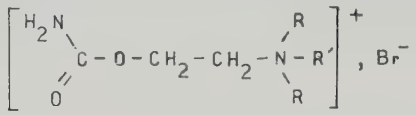
- dans le groupe des méthoniums pairs dihydratés,



seule varie la longueur de la chaîne polyméthylénique qui relie les deux groupements triméthylammonium terminaux.

Avec la contribution que nous apportons, nous connaissons maintenant les structures de cinq termes pairs, quatre bromures (n = 4, 6, 8, 10) et un chlorure (n = 6).

- dans le groupe des dérivés de la carbamoylcholine que nous avons étudiés,



la chaîne radicalaire n'est pas touchée, les changements portent uniquement sur les substituants de l'azote quaternaire, dont deux sont chaque fois identiques

Les quatre bromures anhydres correspondent aux groupements triméthyl-, éthyl diméthyl -, benzyl diméthyl- et benzyl diéthyl ammonium.

Alors que les têtes cationiques paraissent plutôt rigides, les chaînes sont flexibles. Mais les déformations peu sensibles dans les méthoniums affectent surtout le radical carbamate d'éthyle qui sera plus particulièrement étudié.

D'autre part, chaque composé donne un cristal dont la cohésion est due en partie aux interactions électrostatiques entre les anions et théoriquement les azotes quaternaires. Cependant les substituants de l'azote forment un écran entre lui et les anions proches, ce qui réduit normalement la force d'interaction $X^- \ldots N^+$. Nous nous efforcerons d'éclaircir cette question en examinant les rapports des têtes cationiques avec leur environnement.

Nous établirons donc une comparaison entre les termes de chaque groupe pour retenir ce qui paraît caractéristique des molécules dans les deux séries. Puis viendra la comparaison entre les deux groupes en ce qu'ils ont de commun, c'est-à-dire l'ensemble azote quaternaire substitué-halogène.

CHAPITRE I

COMPARAISON DES STRUCTURES DES HALOGENURES DE METHONIUMS PAIRS DIHYDRATES

Dans la série des méthoniums, cinq structures de termes pairs dihydratés sont actuellement connues. Il s'agit des halogénures suivants :

dibromure de tétraméthonium	(ce travail)
dibromure d'hexaméthonium	(Lonsdale, 1965)
dichlorure d'hexaméthonium	(ce travail)
dibromure d'octaméthonium	(ce travail)
dibromure de décaméthonium	(Lonsdale, 1965)

Ils seront désignés par le nombre n d'atomes de carbone figurant dans la chaîne polyméthylénique, en ne mentionnant l'halogène que dans le cas du dichlorure d'hexaméthonium, ce qui donne les abréviations : C4, C6Cl, C6, C8 et C10.

D'un bromure à l'autre, la longueur de la chaîne méthylénique augmente de 2,51 Å, longueur correspondant à celle de deux chaînons $-CH_2-$. On pourrait s'attendre à ce que cet accroissement régulier se traduise par l'existence de structures semblables, c'est-à-dire par la conservation de la symétrie spatiale et par une disposition analogue des molécules dans la maille cristalline.

C'est le cas dans certaines séries de molécules : paraffines où se manifestent seulement des liaisons intermoléculaires de Van der Waals, diacides pairs ou impairs (Housty, 1966) et diamides impairs (Hospital, 1968) où on trouve des liaisons hydrogène.

Mais il n'en est pas ainsi dans la série étudiée des halogénures dihydratés de méthoniums pairs, probablement parce que ce sont des composés ioniques et qu'ils contiennent de l'eau.

Les similitudes ou les dissemblances structurales se reflètent déjà au niveau de la symétrie cristalline mais se manifestent surtout dans les assemblages moléculaires caractérisés par les orientations des chaînes méthoniums, leurs diverses relations notamment avec les halogènes, et l'hydratation de ces derniers.

1-1 SYMETRIE CRISTALLINE

Les caractéristiques des mailles cristallines des cinq halogénures sont réunies dans le tableau III,1. Les structures de C 8 et C 10 sont en réalité isotypes comme le montrent les schémas qui précèdent le tableau. Les autres structures sont dissemblables et on notera en particulier que dichlorure et dibromure d'hexaméthonium, C 6 Cl et C 6, ne sont pas isomorphes.

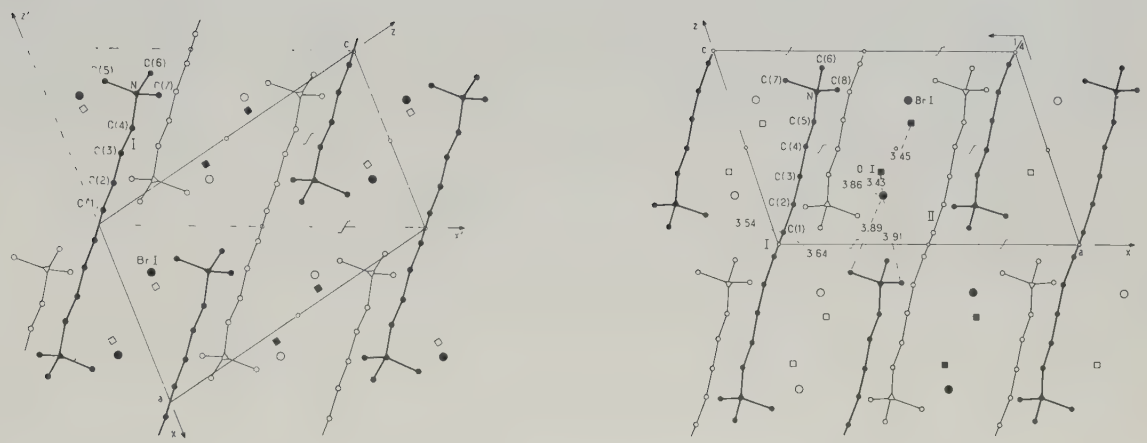
Considérons maintenant la symétrie de chaque molécule. On sait que celle observable pour la molécule libre est rarement conservée dans un cristal, mais il arrive que les déformations dues au champ cristallin soient peu prononcées et ne soient pas mises en évidence.

Si la molécule de C 4 a conservé la symétrie maximale 2/m, les molécules dihydratées des termes suivants ne présentent plus qu'un centre de symétrie. Malgré les légères déformations observées, les chaînes polyméthyléniques peuvent être considérées comme pratiquement planes. Par contre, les groupements terminaux $-N(CH_3)_3$ ont subi une rotation assez faible par rapport au plan moyen de la chaîne carbonée : l'angle, nul pour C 4, varie de 9° à 15° dans les autres termes.

Nous retiendrons de ceci la conservation à l'état solide pour les cinq composés d'un centre de symétrie qui affecte à la fois les cations, les anions et les molécules d'eau.

	Système	Groupe spatial	Z	Paramètres de la maille a(Å)	b(Å)	c(Å)	β
C 4	Monocl.	C2/m	2	21,24	7,12	5,71	100°40'
C 6	Monocl.	$P2_1/c$	2	7,41	18,40	7,20	109°
C 8	Monocl.	$P2_1/a$	2	13,79	10,24	8,04	112°
C 10	Monocl.	$P2_1/a$	2	13,49	10,07	9,04	109°
C 6 Cl	Tricl.	$P\bar{1}$	1	8,57	8,18	7,55	α = 99°09' β = 117°36' γ = 93°42'

Tableau III,1 : Caractéristiques des mailles des cinq méthoniums comparés



Projections (010) de C 8 et C 10 : changement d'axes 0x et 0z dans la maille de C (8) (à droite) montrant l'isotypie de C 8 et de C 10

1-2 PROXIMITES CATIONIQUES

Les cations s'orientent parallèlement dans chaque cristal sauf dans celui du C 6. Quatre structures sur cinq sont donc en feuillets.

Les plus courtes distances observées entre carbones de groupements méthylène ou méthyle de deux molécules voisines dans chaque structure sont groupées dans le tableau III,2 en indiquant si les carbones sont dans un même feuillet F(1) ou dans deux feuillets adjacents F(1,2).

Le nombre de proximités intéressantes augmente au fur et à mesure que la chaîne polyméthylénique s'allonge. Cependant les valeurs sont très voisines pour C 8 et C 10.

Nous ferons trois remarques :

- il n'y a aucun rapprochement notable entre deux groupements méthylènes.

- les proximités inférieures à 4 Å entre deux méthyles sont rares et n'apparaissent que pour les termes C 4 et C 6 Cl.

- par contre, il y a de nombreux rapprochements méthylène-méthyle. Les plus courtes distances se situent dans les structures des deux plus longs méthoniums de cette série, C 8 et C10 (3,57 et 3,54 Å). Il en a été signalé de plus faibles encore (3,47 Å - Zacharias (1965) et 3,39Å - Mathieson (1966)).

Lorsqu'une proximité interatomique devient inférieure à la somme des rayons de Van der Waals des deux atomes, on considère qu'ils sont en contact, c'est-à-dire que leur interaction n'est plus négligeable.

	$-CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$	dC ... C (Å)	F(1)	F(1,2)
C 4	+	+		3,96	+	
		+	+	3,92		+
C 6 Cl	+	+		3,78		+
		+	+	3,92		+
C 6	+	+		3,69		
	+	+		3,70		
	+	+		3,90		
C 8	+	+		3,57	+	
	+	+		3,66		+
	+	+		3,71		+
	+	+		3,80	+	
C 10	+	+		3,54		+
	+	+		3,64		+
	+	+		3,75	+	
	+	+		3,85	+	
	+	+		3,84	+	

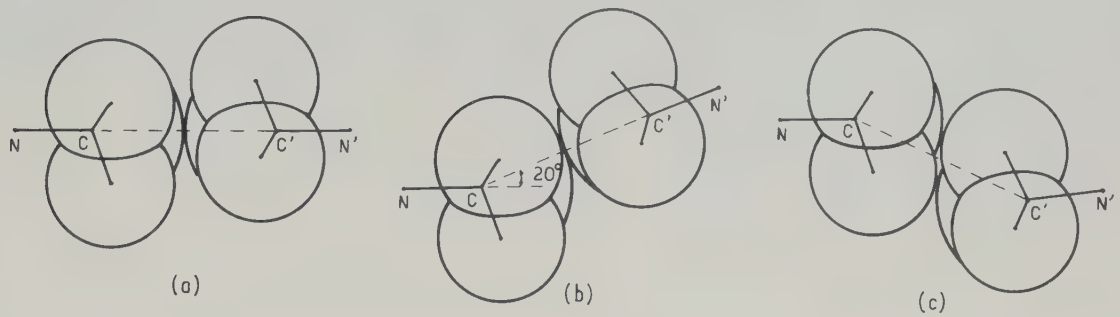
Tableau III,2 : Proximités cationiques

Mais les atomes d'hydrogène des méthyles n'ayant été placés dans aucune de ces structures, il est assez difficile de savoir comment ils abordent un autre radical méthyle ou méthylène. Il faut donc se borner aux considérations stériques qui suivent :

Les valeurs moyennes des rayons d'encombrement du carbone saturé et de l'hydrogène sont voisines de 1,7 Å et 1,1 Å (à ± 0,1 Å près) et la liaison C-H a en général une longueur de 1 Å environ.
Les angles N-C..C' (ou C-C..C') et C..C'-N' ou (C..C'-C') associés à la distance C...C' permettent de faire des hypothèses sur la position des atomes légers. Les schémas a et b montrent qu'un contact C...C' direct correspond à une proximité de 3,4 Å tant que l'atome C' s'écarte peu du prolongement de la liaison N-C (20° au maximum), soit des angles N-C..C' et C..C'-N' par exemple supérieurs à 160°. Toute autre position (angles inférieurs à 160°) fait intervenir des contacts avec les hydrogènes. Une disposition analogue à celle du schéma c pour laquelle la proximité C...C' est voisine de 3,60 Å (cas rencontré dans plusieurs structures) incite à penser que l'un des groupements engage un de ses atomes d'hydrogène dans un "creux" de l'autre groupement. Des distances C...C' supérieures à 3,70 Å correspondent probablement à des contacts entre hydrogènes. Au delà de 4 Å les deux groupements ne doivent plus guère se toucher.

Il faut remarquer dans les courtes proximités $CH_2...CH_3$ que les méthylènes en contact avec des méthyles ne sont jamais en position α de l'azote. On sera conduit par la suite à attribuer un caractère positif aux groupements situés en α de N, dont les autres groupe-

ments de la chaîne ne bénéficient apparemment pas. Ces structures ne montrent donc aucun rapprochement notable entre deux radicaux pouvant présenter simultanément un excès de charge positive.



1-3 RELATIONS ANIONS-CATIONS

Chacun des deux azotes quaternaires d'un cation méthonium porte théoriquement une charge positive que neutralise la charge négative d'un ion halogène Cl^- ou Br^-.

Il devrait donc exister une attraction ionique qui rapproche l'ion halogène de l'azote quaternaire. En fait, les distances $N^+ \ldots X^-$ sont longues par suite de l'encombrement des substituants de l'azote qui font écran à une action directe. D'autre part, dans le cristal, chaque halogène est proche d'au moins deux cations et chaque tête cationique est entourée du même nombre d'anions.

	C 4	C 6 Cl	C 6	C 8	C 10
$N^+ \ldots X^-$ (Å)	4,13	4,26	4,10	4,23	4,27
	4,17	4,31	4,38	4,24	4,40

Par contre, on observe dans toutes les structures des contacts entre un ion X^- et des méthyles ou des méthylènes fixés sur deux azotes au moins (l'ion halogène est assimilé à une sphère de rayon 1,95 Å pour Br^- et 1,81 Å pour Cl^-).

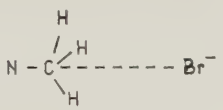
Nous rappelons dans le tableau III,3 les distances les plus significatives ainsi que, en l'absence des positions des hydrogènes, les angles N-C..X^- et C-C..X^- correspondants.

	X^-	$C...X^-$ (Å)	$N-C..X^-$ (°)	$C-C..X^-$ / $N-C..X^-$ (°)
C 4	Br^-	3,36 **	155	
		3,67 **	167	
		3,83 *	90	
C 6	Cl^-	3,61 +		98 et 108
		3,81 +		102 et 119
C 6	Br^-	3,56 **	167	
		3,84 *	95	
C 8	Br^-	3,82 *	94	
		3,92 +		92 et 122
C 10	Br^-	3,86 +	93	
		3,89 *		95 et 118
		3,91 *	92	

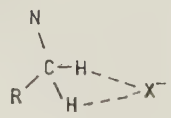
Tableau III,3 : Proximités $C...X^-$ et angles correspondants

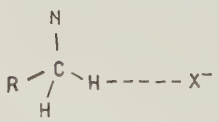
D'après ce tableau :

1/ - Les plus faibles proximités (suivies du signe * *) concernent chaque fois un méthyle et un ion Br^-. L'halogène, d'après les angles $N-C..X^-$, se trouve assez près de la direction de la liaison N-C. Cette disposition est voisine du schéma I pour lequel la distance théorique de contact $C...Br^-$ serait de 3,65 Å(*) ($C...Cl^-$: 3,51 Å). Deux des valeurs observées, 3,36 Å et 3,56 Å, paraissent très courtes Nous désignerons ce genre de proximité par "contact électrostatique".

(I) 

2/ - Les autres proximités brome-méthyle (marquées par *) sont supérieures à 3,80Å et les angles $N-C..X^-$ sont voisins de 90°; les hydrogènes interviennent : aux positions limites II et III correspondent des distances $C...Br^-$ de 3,65 Å et 4,05 Å ($C...Cl^-$: 3,51 Å et 3,91 Å).

(II) 

(III) 

Les valeurs observées sont intermédiaires.

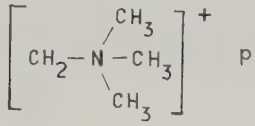
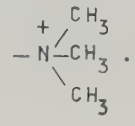
3/ - Les relations halogène-méthylène (repérées par +) sont caractérisées par des angles $N-C..X^-$ et $C-C..X^-$ plus variables (107°± 15°). Elles se rattachent aux dispositions II et III précédentes.

(*) Dans ces conditions ($H...Br^-$ = 3,15 Å), les trois hydrogènes sont presque en contact (3,05 Å) avec le Brome.

L'halogène apparaît donc toujours en contact avec un groupement méthyle ou méthylène placé en α de l'azote quaternaire, le plus souvent par l'intermédiaire d'un hydrogène, suivant des dispositions voisines des schémas I, II ou III.

Ceci amène trois remarques importantes :

1/ - Il semble qu'on puisse écrire la tête cationique des méthoniums sous la forme

 plutôt que sous la forme  .

Une partie de la charge positive de l'azote quaternaire passerait sur les groupements qui lui sont directement liés. Ce phénomène de déplacement partiel existe dans l'ion ammonium $[NH_4]^+$ où la charge se répartit à peu près également sur les cinq atomes. Il est dû à la différence d'électronégativité entre l'hydrogène et l'azote liés. Quand des méthyles remplacent les hydrogènes, la différence devient plus faible et le déplacement de la charge est moins sensible.

2/ - On pourrait être tenté de comparer la morphologie d'un contact C-H...X^- à celle d'une liaison hydrogène N-H...X^- ou O-H...X^-. C'est un rapprochement analogue qu'a risqué Sutor (1962) à propos des relations CH...O, mais quelques auteurs, dont Donohue (1968) ont fait de sérieuses réserves.
Remarquons dans le cas des méthoniums que des fractions de charges de signe opposé sont en jeu : l'ion négatif X^- aurait un rôle de donneur partiel d'électron et le carbone légèrement positif serait accepteur, de préférence par un de ses hydrogènes (ceci rappelle la théorie de la liaison hydrogène de Sokolov (1965)). Ces proximités $CH_2...X^-$ ou $CH_3...X^-$ ont à notre avis, au moins pour les plus courtes, un faible caractère de liaison ionique.

3/ - Les proximités Br^-...C de type I sont telles (distances et angles) que l'ion brome semble entrer en contact avec le carbone plutôt qu'avec les hydrogènes du groupement méthyle. En supposant que le carbone soit partiellement positif, il y aurait attraction directe entre lui et l'ion Br^-. Ce type de proximité a été appelé "contact électrostatique".

Si les groupements en α de l'azote quaternaire N(IV) ont acquis une fraction de charge positive, il devrait en résulter un allongement de la liaison C-N. La longueur citée d'ordinaire est de 1,47 Å. Birnbaum (1967), après examen de 30 liaisons C-N(IV), suggère d'adopter comme longueur usuelle carbone-azote quaternaire la valeur de 1,500 Å. Nous avons comparé nos liaisons C-N(*) en considérant le tétraméthonium (contribution importante du brome et désordre des molécules d'eau) comme un cas particulier (Tableau III,4).

(*) Les écarts-type sur les distances varient de 0,014 Å à 0,023 Å dans nos structures. Nous avons supposé qu'ils sont du même ordre de grandeur dans C6 et C10, soit 0,020 Å. Le test de Student indique, en fixant le seuil de fiabilité à 0,01, que les différences de longueurs de liaison C-N trouvées pour chaque structure ne sont probablement pas significatives, le tétraméthonium mis à part (Cruickshank, 1953).

	C 4	C 6 Cl	C 6	C 8	C 10
Valeurs extrêmes de C-N (Å)	1,475 1,561	1,470 1,525	1,495 1,514	1,492 1,533	1,490 1,511
Moyenne arithmétique (Å)	1,528	1,506	1,505	1,527	1,512
L(Å) (1)	1,475	1,525	1,499	1,527	1,490
N (2)	5	5	4	4	3

(1) Longueur de la liaison C-N relative au carbone le plus proche de X^-
(2) Nombre de distances C...X^- inférieures à 4,00 Å (Br^-) ou 3,86 Å (Cl^-)

Tableau III,4 : Liaisons carbone-azote

Pour les seize liaisons qui s'échelonnent entre 1,470 et 1,533 Å, la valeur moyenne arithmétique vaut 1,512 Å et la valeur moyenne pondérée est égale à 1,508 Å (écart-type pondéré moyen 0,004 Å).

Ces résultats semblent donc cohérents avec les valeurs de Birnbaum tout en étant un peu supérieurs.

Cependant l'examen détaillé de chaque structure montre qu'il ne paraît pas y avoir de corrélation entre la longueur d'une liaison N-C et le fait que ce carbone est plus ou moins proche d'un halogène (cf. valeurs L du tableau), excepté dans le tétraméthonium.

En conclusion,

nous admettrons que la cohésion des cristaux de ces halogénures de méthoniums est due en grande partie aux interactions électrostatiques de chaque anion avec plusieurs têtes cationiques voisines $\left[CH_2(CH_3)_3N \right]^+$ dans lesquelles la charge positive est susceptible d'être partagée entre l'azote et ses substituants. Ceux-ci formant écran entre lui et les anions voisins, ces interactions font intervenir plus ou moins des hydrogènes (appartenant au groupement méthylène ou aux méthyles) qui s'interposent entre les carbones légèrement positifs et un halogène négatif.

1-4 SYSTEME EAU-HALOGENE

Chaque molécule d'halogénure de méthonium est associée à deux molécules d'eau.

On sait que dans les hydrates minéraux cristallisés, les molécules H_2O se groupent de préférence autour des cations, surtout s'ils sont fortement chargés et de petite taille. Ici, la tête cationique est très volumineuse et faiblement chargée.

De plus, les groupements méthyle et méthylène sont réputés hydrophobes. Il n'est pas étonnant de constater dans ces conditions que c'est chaque fois l'anion qui est solvaté. D'après les formules chimiques, la proportion H_2O : X^- est égale à 1 : 1, mais le nombre d'hydratation de l'halogène Cl^- ou Br^- est ici le même à l'état solide qu'en solution, c'est-à-dire 2, exception faite du C4 pour lequel il vaut 1.

Hydratation de Br^- dans le C 4

Le phénomène de désordre observé à température ordinaire montre que l'eau est faiblement liée dans le cristal qui commence à se déshydrater vers 46°C (II,2-1). Les molécules H_2O constituent dans les feuillets moléculaires des chaînes orientées parallèlement à l'axe 0z. De part et d'autre, les ions Br^- établissent chacun une seule liaison $Br^-...H-OH$. Si la structure est vraiment centrée, les hydrogènes formant pont entre les oxygènes occupent statistiquement deux sites symétriques sur l'enchaînement comme l'indiquent les figures.

Méthoniums autres que le C 4

Les termes C 6 Cl, C 6, C 8, C 10 sont comparables, comme le montre le tableau suivant d'angles et de distances concernant les molécules d'eau et les ions X^-.

	C6Cl	C 6	C 8	C 10
$X^-...O$ (Å)	3,12	3,41	3,30	3,43
	3,17	3,45	3,34	3,45
$X^-..O..X^-$	103°	110°	95°	99°

L'angle $X^-..O..X^-$, compris entre 95° et 110°, est proche de l'angle H-O-H (104,5° dans la molécule isolée; 109,5° dans les hydrates cristallisés). L'existence de liaisons hydrogène $X^-...H-O-H...X^-$ ne fait pas de doute.

Dans la structure du C 6, les molécules d'eau et les ions Br^- s'enchaînent le long d'un plan de glissement. Dans les trois autres structures, deux molécules d'eau et deux ions X^- forment un parallélogramme autour d'un centre de symétrie.

Les proximités $Cl^-...O$ sont en accord avec bon nombre de valeurs publiées : ainsi dans plusieurs chlorures d'acides aminés hydratés, la variation s'étale entre 3,07 Å et 3,24 Å, tandis que Clark (1963) mentionne après examen de 11 structures une distance moyenne $Cl^-...O$ égale à 3,20 Å.

Les liaisons $Br^-...O$ de C 6 et C 10 sont un peu plus longues que celles de C 8. Ces dernières concordent avec la moyenne de 3,34 Å calculée par Clark d'après 10 structures et que l'on retrouve dans d'autres bromures hydratés. Mais on rencontre assez fréquemment des écarts de 0,1 Å, par exemple 3,24 Å et 3,42 Å (Birnbaum, 1967) et même 3,17 Å (Robertson, 1951). Les distances $Br^-...O$ de C 6 et C 10 témoignent d'une liaison un peu affaiblie.

1-5 ENVIRONNEMENT DE L'HALOGENE

L'halogène est entouré d'un certain nombre de voisins : molécules d'eau et groupements CH_3 ou CH_2 en α de l'azote quaternaire. On considère d'habitude les atomes se trouvant à une distance proche de la somme des plus grands rayons d'encombrement atomique, c'est-à-dire 4,00 Å pour un ion Br^- et 3,86 Å pour un ion Cl^- en présence des méthyles.
Rappelons ces proximités :

	$X^-...O$(Å)	$X^-...C$ (CH_2 ou CH_3 de la tête cationique)	N	Angle O..X..O
C 4	ℓ=3,4 à 3,5 (*)	3,36 - 3,67 - 3,67 - 3,83 - 3,83 - 3,96 - 3,96	8	
C 6 Cl	3,12 - 3,17	3,61 - 3,81 - 3,84 - 3,85 - 3,86	7	76°
C 6	3,41 - 3,45	3,56 - 3,84 - 3,88 - 3,96 - 3,96 - 4,00	8	65°
C 8	3,30 - 3,34	3,82 - 3,92 - 3,95 - 3,97	6	85°
C 10	3,43 - 3,45	3,86 - 3,89 - 3,91	5	81°

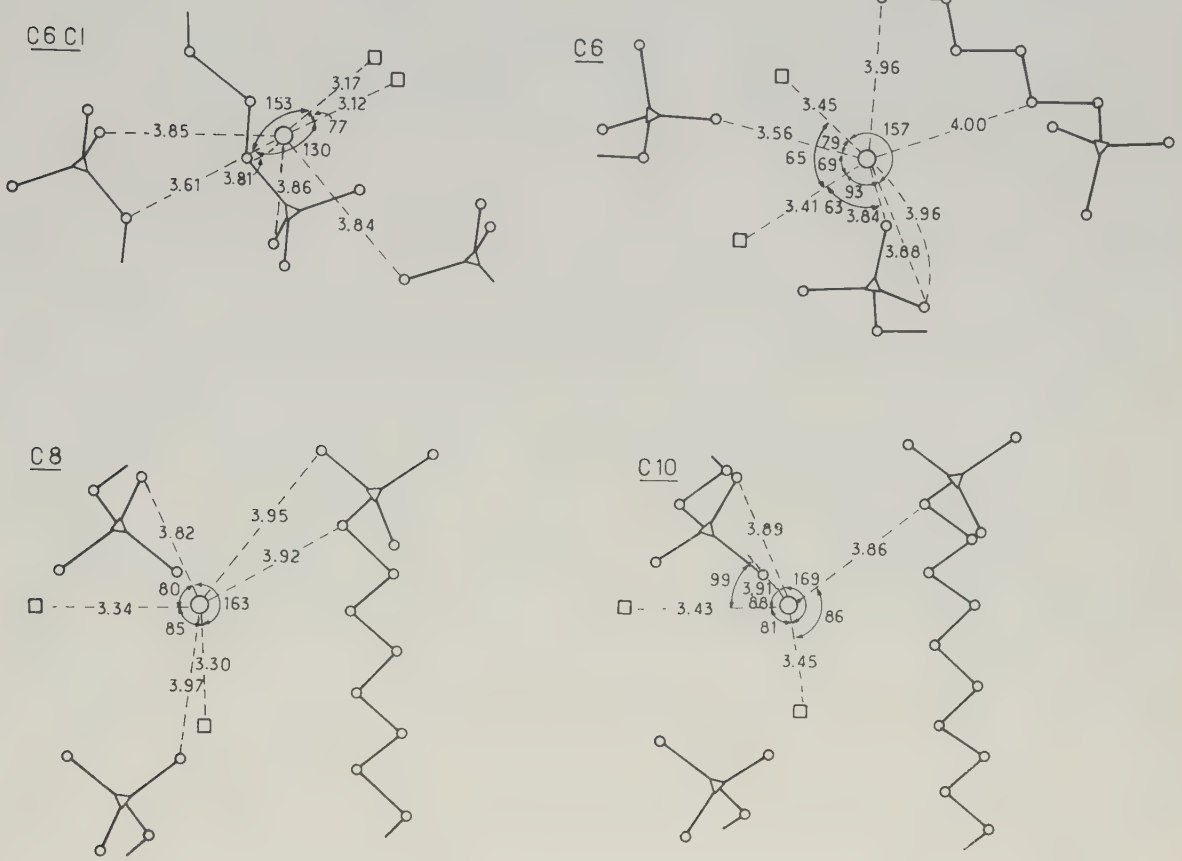
Tableau III,5 : Proximités $X^-...O$ et $X^-...C$

L'halogène forme deux liaisons équivalentes par pont hydrogène avec l'eau, sauf pour le C 4 qui n'en présente qu'une. L'interaction $O...Br^-$ est un peu plus forte dans le C8 que dans le C 6 et le C 10 : la différence entre les proximités est en effet de 0,1 Å. Nous avons vu que ces distances sont de l'ordre de celles existant dans d'autres bromures ou sont légèrement supérieures. Les angles $O..X^-..O$ restent compris entre 65° et 85°.

L'environnement par les CH_2 ou les CH_3 semble variable de prime abord. Il ne doit pas être dissocié des proximités $X^-...O$.

(*) La distance ℓ est imprécise par suite du désordre des molécules d'eau. Elle doit être de l'ordre de 3,4 à 3,5 Å.

Nous avons examiné les angles formés par les directions de liaisons ou de contacts autour de l'halogène, car dans plusieurs structures de ce type, il apparaît que certains atomes constituent un environnement trigonal plan ou tétraédrique plus ou moins régulier autour de X^-. Les deux liaisons $X^- \ldots O$ auxquelles est associée une proximité $C \ldots X^-$ déterminent des angles A dont la somme est Σ. L'environnement général de l'halogène est rappelé sur les schémas. Nous n'y avons reporté que les angles les plus intéressants pour ne pas surcharger les figures.



Le C 4 n'est pas inclus dans le tableau III,6, étant donné que la position de l'eau n'a pas été suffisamment précisée.

Dans C 6 Cl, les deux oxygènes (H_2O) et un carbone (CH_2) forment un environnement trigonal plan irrégulier. Les autres proximités $Cl^- \ldots C$ se répartissent de part et d'autre de ce plan sans disposition remarquable (voir figure).

Dans les autres structures bromées, les deux oxygènes et un carbone qui ne correspondent pas toujours à la plus courte proximité, sont tels que la somme Σ avoisine celle de trois angles tétraédriques (328°30'). Pour cette valeur de Σ, marquée d'un astérisque, il apparaît que l'un des angles A est beaucoup plus grand que chacun des deux autres. La pyramide formée par l'halogène, le carbone et les deux oxygènes est très irrégulière. Nous n'avons pas relevé d'autres caractères de ressemblance dans les entourages de l'ion Br^-.

	$X^-...O$ (Å)	$X^-...C$ (Å)	A(°)	Σ(°)
C 6 Cl	3,12 - 3,17	3,61	77 - 153 - 130	360
C 6	3,41 - 3,45	3,56	65 - 79 - 69	213
	3,41 - 3,45	3,84	65 - 63 - 60	188
	3,41 - 3,45	3,88	65 - 93 - 157	325 *
C 8	3,30 - 3,34	3,82	85 - 80 - 163	328 *
C 10	3,41 - 3,45	3,86	81 - 86 - 126	293
	3,41 - 3,45	3,89	81 - 88 - 169	338 *
	3,41 - 3,45	3,91	81 - 99 - 146	326 *

Tableau III,6 : Environnements partiels de l'halogène

A cette occasion, il faut remarquer qu'il existe entre C 8 et C 10 (qui sont, nous l'avons vu, isotypes) une légère différence quant aux orientations et aux longueurs de contact $Br^-...CH_3$.

Les angles calculés ici font intervenir les carbones et non les hydrogènes avec lesquels l'halogène est en contact direct, excepté dans le cas où Br^- est proche de l'axe de la liaison N-C (il y en a trois exemples : ce sont les plus courtes distances $C...Br^-$ de 3,36 Å et 3,67 Å dans C 4 et 3,56 Å dans C 6). Ils ne nous indiquent donc qu'une valeur approchée des directions relatives d'interactions dans l'espace. Cette restriction n'est cependant pas valable pour les liaisons avec l'eau car manifestement les hydrogènes de H_2O sont chaque fois très près des segments $X^-...O$.

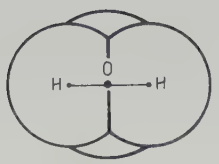
Il faut retenir de l'examen de l'environnement de l'halogène deux faits :

1- il forme avec l'eau quatre fois sur cinq deux liaisons hydrogène dont l'angle est relativement constant.

2- dans l'environnement formé par les atomes de carbone et d'oxygène, il apparaît un arrangement trigonal plan dans le dichlorure d'hexaméthonium, mais aucune disposition remarquable ne semble exister dans les dibromures, avec un nombre minimum de contacts $Br^-...H$ probables égal à 3 et deux liaisons avec l'eau.

1-6 ENVIRONNEMENT DE L'EAU

La molécule d'eau a une forme bien connue représentée ici avec les valeurs habituellement considérées pour les rayons d'encombrement de l'oxygène (1,4 Å) et de l'hydrogène (1,1 Å).



Les deux orbitales de l'oxygène contenant chacune un doublet libre pointent avec les deux liaisons O-H vers les sommets d'un tétraèdre. L'oxygène forme deux sortes de liaisons :

- grâce aux hydrogènes, il est donneur de protons.
- grâce aux doublets libres, il est accepteur soit d'un proton, le long de l'axe binaire de la molécule, soit de deux protons suivant les directions des deux orbitales.

L'environnement de l'eau est donc le plus souvent trigonal plan ou tétraédrique. Il peut former dans certains cas une bipyramide trigonale avec deux coordinations supplémentaires de part et d'autre du plan H-O-H.

Vis-à-vis de l'ion X^-, l'eau est donneur de proton; la distance O...X^-, relative à un contact H...X^-, vaut au maximum 4,0 Å (Br^-) ou 3,85 Å (Cl^-). Nous avons vu que dans nos structures elle est toujours très inférieure.

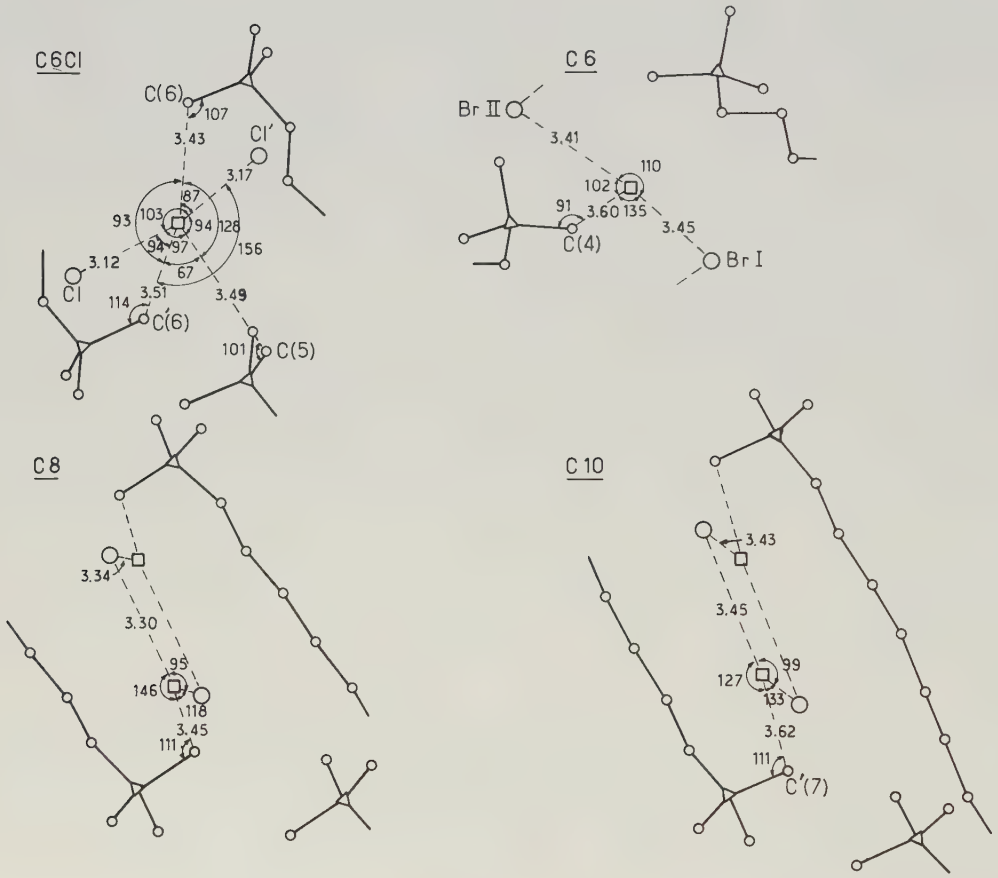
Les autres groupements voisins de H_2O sont des méthyles ou des méthylènes liés à l'azote quaternaire. Pour qu'il y ait interaction O...C, il faut, puisque l'eau est liée par ses hydrogènes à l'halogène, que ce soit le radical CH_2 ou CH_3 qui joue le rôle de proton. Selon Hunter (1946), des groupements ou des atomes doivent dans ce cas favoriser l'ionisation de l'atome d'hydrogène : cela pourrait être le rôle de l'azote quaternaire. Après Sutor (1962), Donohue (1968) discute de la formation de liaisons hydrogène entre C et O. Chaque fois l'atome H a été placé et le cas favorable semble être tel que la distance O...H soit de l'ordre de 2,2 Å alors que le contact de Van der Waals est réalisé vers 2,6 Å. Ne pouvant positionner les atomes H des CH_3 dans nos structures, nous connaissons seulement les distances C...O et les angles N-C...O qui indiquent si un hydrogène peut se trouver entre le carbone et l'oxygène. Dans les cas favorables, il y a possibilité de liaison hydrogène si la distance O...C est proche de 3,2 Å. Au delà, il se produit un contact correspondant à des interactions plus faibles que celles de la liaison hydrogène (par exemple liaisons de Van der Waals); à partir de 3,6 Å nous considérons qu'il n'y a plus de relation intéressante entre C et O.

Le cas du tétraméthonium doit encore être traité à part. Chaque molécule d'eau est liée dans un même plan à deux autres molécules d'eau et à un ion Br^- selon une disposition déjà vue (III,1-4). Aucune proximité remarquable O...C ne paraît exister avec des CH_2 ou des CH_3. Nous ne pouvons pas préciser les distances interatomiques mais l'environnement de l'oxygène est de toute évidence trigonal plan.

Pour les quatre autres méthoniums, nous avons regroupé dans le tableau III,7 les distances O...X^-, les proximités O...C inférieures à 3,6 Å ainsi que les angles N-C...O correspondants. Les angles des liaisons et contacts autour de l'oxygène figurent sur les dessins de son environnement dans chaque structure.

Distances et angles	C 6 Cl	C 6	C 8	C 10
O...X^- (Å) X^-..O..X^-	3,12 - 3,17 103°	3,41 - 3,45 110°	3,30 - 3,34 95°	3,43 - 3,45 99°
O...C (Å) et O·· C-N	3,43 - 107° 3,49 - 101° 3,51 - 114°	3,60 - 91°	3,45 - 111°	3,62 -111°

Tableau III,7 : Environnement de l'oxygène (H_2O)



- C 6 Cl

L'oxygène forme deux liaisons hydrogène avec Cl^-, et trois carbones sont tels que un de leurs hydrogènes peut venir en contact avec l'oxygène. Les deux ions chlore et deux des trois carbones (O...C : 3,43 et 3,49 Å) forment un tétraèdre très irrégulier autour de l'oxygène.

- C 6

Chaque molécule d'eau est liée par ses hydrogènes à deux ions Br^-_o. A part une seule proximité, toutes les distances O...C sont supérieures à la limite fixée (3,6 Å). Elle forme avec les liaisons O...Br^- une pyramide telle que la somme des angles autour de l'oxygène est égale à 347°. L'interaction O...C est nulle ou très faible.

- C 8

L'eau est unie à deux ions Br^- par liaison hydrogène. Un seul carbone est proche et il y a probablement un contact C-H...O. La somme des angles autour de l'oxygène vaut 359°. L'environnement de l'oxygène apparaît trigonal plan.

- C 10 (isotype du précédent)

Il y a deux liaisons hydrogène avec l'halogène pour chaque molécule d'eau. Le plus proche carbone est à 3,62 Å de l'oxygène. Le contact C-H...O qui pourrait se produire est à l'extrême limite de la valeur du contact de Van der Waals. La somme des angles autour de l'oxygène est de 359°; comme dans le C 8, l'environnement de O apparaît trigonal plan.

En résumé, la liaison de l'eau avec l'ion halogène dans ces structures est toujours franche et du type $\overset{H}{O}-H...X^-$.

D'autre part, nous devons considérer comme probable une faible interaction entre l'eau et au moins un groupement méthyle (trois dans C 6 Cl), sauf dans le C 4 qui est de tous l'hydrate le plus instable à température ordinaire.

Remarquons que les méthylènes de la chaîne conservent leur caractère hydrophobe tandis que les méthyles de la tête cationique pourraient avoir un caractère hydrophile.

1-7 CONCLUSIONS

La comparaison de ces cinq structures de méthoniums pairs halogénés fait apparaître plusieurs caractères prédominants :

- La forme cristalline stable à l'air libre et à température ordinaire est dihydratée.
- Dans ces conditions, les molécules conservent toutes un centre de symétrie.
- Les chaînes carbonées polyméthyléniques sont planes, en zig-zag, et les rotations des groupements ammoniums quaternaires terminaux par rapport à ce plan sont nulles ou très faibles (15° maximum).
- Les cations ont tendance à s'orienter parallèlement pour former des feuillets qui contiennent ou non les molécules d'eau et les anions. Le dibromure d'hexaméthonium fait cependant exception avec une structure en chevrons.
- L'anion est uni par liaison hydrogène à une molécule d'eau dans le dibromure de tétraméthonium, à deux molécules d'eau dans les autres structures.
- L'anion est toujours proche de carbones en α de l'azote quaternaire. L'halogène ne peut pas établir de liaison électrostatique avec ce dernier. On est amené à supposer

que les groupements adjacents à l'azote ont un caractère positif qui favorise une interaction avec l'anion suivant deux types de dispositions : ou bien dans l'axe de la liaison N-C, avec des proximités C...Br^- très courtes, ou bien de telle façon qu'un hydrogène puisse s'interposer entre le carbone et l'halogène. Les méthyles et méthylènes liés à l'azote auraient un rôle d'accepteur d'électron et leurs interactions à caractère électrostatique avec les halogènes participent à la cohésion de la structure.

- Chaque molécule d'eau forme deux liaisons hydrogène soit avec deux anions, soit avec un anion et une autre molécule d'eau (cas du dibromure de tétraméthonium). Du côté des doublets libres de l'oxygène, les molécules d'eau sont en contact avec un méthyle des têtes cationiques (contact plus ou moins lâche), ce qui confirme le caractère positif (accepteur d'électron) de ces méthyles et le fait qu'ils ont perdu leur caractère hydrophobe.

  Il y a cependant deux exceptions : le dibromure de tétraméthonium où l'oxygène est donneur d'électron dans la direction d'une autre molécule d'eau et le dichlorure d'hexaméthonium où il semble donneur pour deux (ou trois) méthyles.

  L'environnement de l'oxygène est trigonal plan dans les dibromures de tétra-, octa- et décaméthonium, et pyramidal irrégulier pour les halogénures d'hexaméthonium.

CHAPITRE II

COMPARAISON DES STRUCTURES

DES BROMURES DE CARBAMOYLCHOLINE ET DERIVES

Nous allons examiner les structures des quatre bromures que nous avons étudiés, en utilisant les abréviations suivantes :

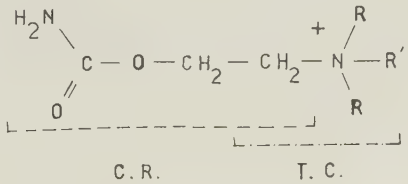
Cch I bromure de carbamoylcholine

Cch II bromure de méthyl-4 carbamoylcholine

Cch III bromure de phényl-4 carbamoylcholine

Cch IV bromure de diméthyl-5,6 phényl-4 carbamoylcholine

Chaque cation est décomposé en une chaîne radicalaire (C.R.) et une tête cationique (T.C.) ayant en commun un chaînon méthylénique.



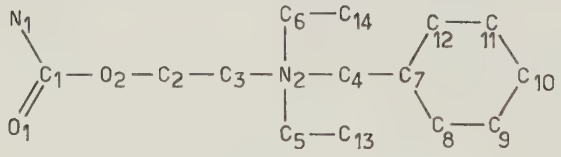
Les modifications concernent uniquement les substituants R et R' de l'azote quaternaire :

	Cch I	Cch II	Cch III	Cch IV
R	CH_3	CH_3	CH_3	C_2H_5
R'	CH_3	C_2H_5	CH_2-C_6H_5	CH_2-C_6H_5

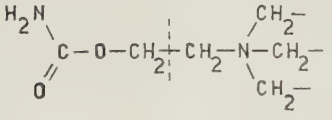
La comparaison de ces structures ioniques portera d'abord sur les cations isolés : ils présentent tous le radical carbamoylcholine intéressant déjà du point de vue des longueurs et des angles de liaisons. D'autre part, la C.R. s'avère très déformable, ce qui conduira à l'étude des conformations cationiques telles qu'elles existent dans ces cristaux, et nous verrons à ce propos celles observées dans des molécules cholinergiques comparables. Puis nous examinerons les assemblages cations-cations et cations-anions, en mettant l'accent sur les interactions de l'ion brome avec la T.C. Celle-ci pose le même problème que dans les méthoniums au sujet de la charge positive de l'azote quaternaire, avec cependant une différence puisque trois des radicaux substituants ont des encombrements variables.

2-1 LES CATIONS - LONGUEURS ET ANGLES DE LIAISONS

Le schéma du cation Cch IV indique la numérotation des atomes,hydrogènes mis à part.



Le radical carbamoylcholine que l'on retrouve dans chaque cation peut se décomposer en deux parties unies par la liaison carbonée C(2)-C(3) :



- d'une part, le groupement carbamate auquel est associé la deuxième liaison ester O(2)-C(2)
- d'autre part, le groupement ammonium quaternaire $\left[N(CH_2)_4\right]^+$.

Les tableaux III,8 et III,9 réunissent les distances interatomiques (écart-type $\sigma(L)$: 0,02 à 0,03 Å) et les angles de liaisons (écart-type : 1° à 2°) du radical carbamoylcholine dans nos quatre structures.

	C(1)-O(1)	C(1)-N(1)	C(1)-O(2)	O(2)-C(2)	C(2)-C(3)	C(3)-N(2)	N(2)-C(4)	N(2)-C(5)	N(2)-C(6)
Cch I	1,22	1,40	1,34	1,45	1,54	1,50	1,52	1,54	1,51
Cch II	1,23	1,32	1,33	1,45	1,54	1,51	1,52	1,52	1,51
Cch III	1,25	1,30	1,34	1,44	1,56	1,47	1,56	1,49	1,52
Cch IV	1,18	1,36	1,35	1,46	1,55	1,56	1,52	1,54	1,49

Tableau III,8 : Distances interatomiques (Å) dans le radical carbamoylcholine

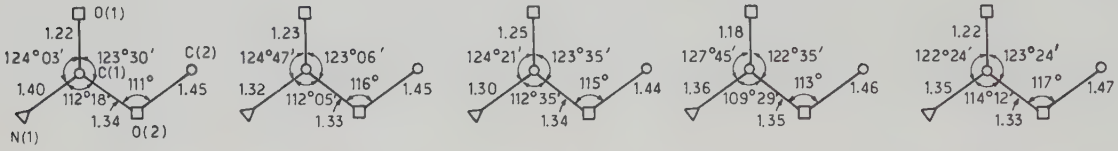
C.R.	O(1)-C(1)-N(1)	N(1)-C(1)-O(2)	O(1)-C(1)-O(2)	C(1)-O(2)-C(2)	O(2)-C(2)-C(3)	C(2)-C(3)-N(2)
Cch I	124°03'	112°18'	123°30'	111	100	113
Cch II	124°47'	112°05'	123°06'	116	109	117
Cch III	124°21'	112°35'	123°02'	115	105	115
Cch IV	127°45'	109°29'	122°35'	113	108	117
T.C.	C(3)-N(2)-C(4)	C(3)-N(2)-C(5)	C(3)-N(2)-C(6)	C(4)-N(2)-C(5)	C(4)-N(2)-C(6)	C(5)-N(2)-C(6)
Cch I	108	113	109	107	106	110
Cch II	111	105	110	110	111	106
Cch III	109	105	109	114	108	108
Cch IV	108	110	107	107	114	109

Tableau III,9 : Angles de liaisons (°) dans le radical carbamoylcholine

1/1 Groupement $C-O-C\overset{NH_2}{\underset{O}{\leqslant}}$

On connaît très peu de structures cristallines de molécules simples contenant ce groupement. A nos résultats s'ajoutent ceux de Bracher (1967) qui a déterminé avec une bonne précision celle du carbamate d'éthyle (abréviation CEt) de formule $CH_3-CH_2-O-CO-NH_2$.

Les angles et longueurs de liaisons sont rappelés sur le schéma des cinq groupements.



Cch I Cch II Cch III Cch IV CEt

Longueurs de liaisons

La conjugaison des liaisons autour de C(1) est très nette (*) :

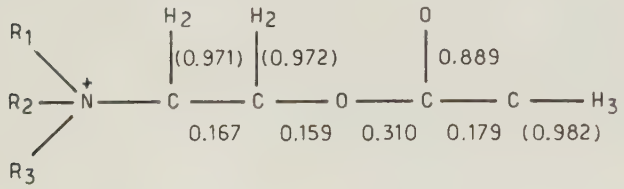
- la liaison ester C(1)-O(2), pratiquement constante, est comprise entre 1,33 Å et 1,35 Å, soit un raccourcissement moyen de 0,1 Å.
- la liaison C(1)-N(1) est plus variable : 1,30 Å à 1,36 Å et probablement 1,37 Å dans Cch I au lieu de 1,40 Å, soit une diminution de longueur encore voisine de 0,1 Å.
- la liaison carbonyle C(1)-O(1) est proche de 1,22 Å sauf dans Cch III et Cch IV.

Cette conjugaison ne semble pas toucher la deuxième liaison ester qui varie de 1,44 Å à 1,47 Å (valeur moyenne 1,45 Å). La différence de longueur entre C(1)-O(2) et O(2)-C(2) est d'environ 0,1 Å.

Des variations comparables sont rencontrées dans des groupements voisins:

a/ dans le groupement méthylène-oxy-carbonyle C-O-C(=O), les trois liaisons carbone-oxygène se différencient nettement (tableaux III,10 et III,11). On rencontre fréquemment 1,20 et 1,21 Å pour la liaison carbonyle, 1,32 et 1,34 Å pour la liaison ester en α de C=O et 1,44 Å pour celle en β. La différence de longueur entre les deux liaisons ester est de 0,11 Å en moyenne et celle adjacente à C=O a un certain caractère de double liaison.

N.B. L'exemple du bromure d'acétylcholine n'a pas été inclus dans le tableau III,10, sa structure étant incomplètement publiée (Canepa, 1966). Mais nous indiquons les résultats du calcul par la méthode des orbitales moléculaires des ordres de liaison de la C.R. du cation isolé (Pullman, 1963). La délocalisation électronique se traduit bien de façon inégale dans les trois liaisons C-O.



(*) Les longueurs admises en général pour les simples liaisons sont: C-O = 1,43 Å et C-N=1,47 Å (azote ternaire). Pour les doubles liaisons, rarement observées à l'état pur, les valeurs sont moins bien précisées. Nous prendrons : C=O = 1,20 Å et C=N = 1,26 Å.

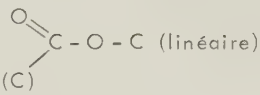
b/ dans le groupement amide $C-C\begin{matrix}NH_2\\ \diagup\\ =O\end{matrix}$, l'allongement de C=O est assez faible, mais le raccourcissement de C-N est net : on trouve respectivement 1,23 Å et 1,33 Å dans des diamides (Hospital, 1968) et des valeurs voisines dans les exemples cités par Bracher. Quant à la liaison C-C, elle diminue de 1,54 Å à 1,50 ou 1,51 Å (*).

Ces exemples venant à l'appui de nos observations nous permettent de conclure que :

- les deux liaisons ester sont dissymétriques : l'une, O(2)-C(2), reste une simple liaison, de longueur 1,45 Å; l'autre, partiellement conjuguée avec C(1)-O(1) et C(1)-N(1), est raccourcie jusqu'à 1,34 Å (valeurs moyennes pondérées : 1,336 et 1,451 Å).

- les deux liaisons terminales sont moins bien précisées mais les longueurs moyennes sont probablement voisines de 1,22 Å pour C(1)-O(1) et 1,35 Å pour C(1)-N(1).

		O=C		C-O		O-C	Références
112	126	1,20	122	1,36	117	1,45	
110	126	1,20	124	1,33	116	1,44	Jensen (1966)
112	126	1,19	122	1,34	116	1,43	
114	123	1,25	123	1,32	117	1,46	
114	123	1,23	123	1,32	117	(1,49)	Tichy (1966)
113	126	1,22	121	1,34	118	1,46	
117	125	(1,28)	118	1,31	121	1,47	
113	123	1,19	123	1,32	113	1,46	Leiserowitz (1965)
118	122	1,24	120	1,34	120	1,44	Zacharias (1965)
114	122	1,23	122	1,32	118	1,46	O'Connell(1969)
115	128	1,20	118	1,36	119	1,45	

Tableau III,10 : Longueurs et angles de liaisons dans  (linéaire)

(*) Une telle diminution de C-C en α de C=O est d'ailleurs générale. A cette occasion, il faut remarquer que les liaisons C(1)-N(1) et C(1)-O(2) sont plus raccourcies (0,1 Å) qu'une telle liaison C-C (0,04 Å) : ceci est lié à la présence des électrons π de l'oxygène ester et de l'azote ternaire.

Angles de liaisons

Les angles de liaisons autour de C(1) sont inégaux. C'est un fait général dans les groupements $R-C\overset{O}{\underset{Y}{<}}$ où l'angle opposé à la liaison carbonyle est inférieur de 5° à 7° à la valeur théorique de 120° (cf. tableau III,10 et III,12). Hahn (1957) relie cette diminution au caractère de double liaison de C=O.

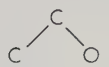
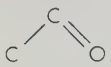
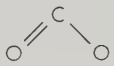
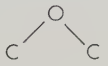
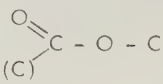
 (cycle)		O - C		C - O	 (cycle)	O - C	Références
109	129	1,21	121	1,35	111	1,47	Jerslev (1968)
108	130	1,20	121	1,37	112	1,44	
110	129	1,24	120	1,32	106	(1,49)	
111	130	1,24	119	1,36	106	1,44	
109	129	1,21	121	1,35	109	1,44	Hvoslef (1968)
111	129	1,21	120	1,34	111	1,47	Kim (1967)
105	132	1,18	123	(1,39)	111	1,44	Karle (1966)
108	129	1,20	123	1,35	110	1,44	
118	120	1,21	123	1,33	111	1,43	Hanson (1963)

Tableau III,11 : Longueurs et angles de liaisons dans  (lactones)

Les angles des cinq groupements sont assez constants:

- O(2)-C(1)-N(1) avec une valeur moyenne de 112°08' est inférieur de 3° environ aux angles correspondants C-C-NH_2 des diamides et des peptides, et C-C-OH des diacides et amino-acides.

- O(1)-C(1)-O(2) compris entre 122°30' et 123°30' peut être considéré comme constant (123°14'), soit un peu supérieur (2°) aux angles C-C=O des peptides et diamides.

- O(1)-C(1)-N(1) par contre, de l'ordre de 123° d'après le tableau III,12, s'avère légèrement plus grand (valeur la plus probable : 124°). Il équilibre ainsi la diminution de O(2)-C(1)-N(1).

L'angle des liaisons de l'oxygène ester, assez variable, est compris entre 111° et 117°. Dans le tableau III,10 les limites sont 113° et 120° (*). Cet accroissement par rapport à la valeur de l'angle H-O-H (109,5°dans les hydrates) est lié à :

a/ - l'encombrement des groupements liés à O(2) et les répulsions qui s'exercent entre eux

b/ - la faible hybridation dissymétrique sp sur l'oxygène (liaison C(1)-O(2) raccourcie) qui tend à élargir l'angle.

Nous en retiendrons cet accroissement avec une valeur moyenne de l'ordre de 114°.

C-C-OH	$C-C-NH_2$	C-C=O	$O=C-NH_2$
115°06' (3-a)	115° (1-a)	120°30' (1-a)	123°42' (1-a)
113°36' (3-b)	114°50' (2-a)	121°30' (2-a)	123° (1-b)
115°48' (1-c)	116°20' (2-b)	121°20' (2-b)	123°30' (2-a) 122°20' (2-b)
1 - Hahn (1957)	a : 9 peptides	b : 5 amides	c : 10 amino-acides
2 - Hospital (1968)	a : 4 diamides pairs	b : 3 diamides impairs	
3 - Housty (1966)	a : 5 diacides pairs	b : 4 diacides impairs	

Tableau III,12 : Angles moyens autour du carbone dans $R-C^{=O}_{\ Y}$

Planéité

La somme des angles autour de C(1) vaut successivement :

Cch I	Cch II	Cch III	Cch IV	CEt
359°51'	359°58'	359°58'	359°59'	360°

Le groupement carbamate $O-C^{=O}_{\ NH_2}$ est parfaitement plan.

(*) Les lactones (tableau III,11) ne se prêtent pas à la comparaison car la formation des cycles à cinq ou six chaînons introduit des tensions.

De plus, le carbone C(2) est coplanaire ou presque, sauf dans la structure de Cch I où le plan C(1)-O(2)-C(2) a tourné de 14° autour de la liaison C(1)-O(2). Cette torsion nulle ou faible se retrouve dans plusieurs groupements comparables de molécules cholinergiques (Chothia, 1969).

1/2 Chaînon C(2)-C(3) et angles adjacents

La liaison C(2)-C(3) ne diffère pas de façon significative de la simple liaison carbonée. Les angles adjacents sont l'un (O(2)-C(2)-C(3)) un peu inférieur, l'autre (C(2)-C(3)-N(2)) un peu supérieur à la valeur habituelle. Remarquons seulement que l'oxygène lié à C(2) est dégagé, alors que l'azote quaternaire lié à C(3) est encombré par les substituants.

1/3 Longueurs et angles de liaisons dans le groupement $\left[N(CH_2)_4\right]^+$

Les longueurs des liaisons carbone-azote quaternaire trouvées dans les quatre composés sont relativement différentes. Nous avons comparé les distances C-N extrêmes dans chaque groupement d'abord (*), puis celles de l'ensemble des observations (Cruickshank, 1953).

- la différence de longueur observée successivement dans Cch I, Cch II et Cch IV n'est probablement pas significative ($P > 0,05$). Elle l'est peut-être dans Cch III ($0,05 > P > 0,01$), mais ce n'est pas sûr.

- Les distances limites C-N valent 1,470 Å (Cch III) et 1,556 Å (Cch IV). La probabilité P relative à leur écart est inférieure à 0,01 : elle indique que l'une ou l'autre de ces distances ne peut pas être prise comme référence. Nous avons déjà vu au sujet des méthoniums (III, 1,3) que la longueur de 1,47 Å semble trop courte pour une liaison carbone-azote quaternaire, et que celle-ci serait voisine de 1,50 Å. La moyenne pondérée relative aux 15 liaisons C-N comparées ici donne la valeur $1,512 \pm 0,006$ Å, proche de celle trouvée pour les méthoniums ($1,508 \pm 0,004$ Å), mais supérieure à la moyenne de 1,50 Å calculée par Birnbaum. Si on admet alors 1,51 Å comme vraie longueur de la liaison carbone-azote quaternaire, les écarts observés sont tels que la probabilité P est très voisine de 0,05, c'est-à-dire qu'on peut considérer toutes les liaisons C-N comme équivalentes.

Les angles de liaisons autour de l'azote quaternaire s'éloignent de 5° au maximum par rapport à ceux d'un carbone tétraédrique : la moitié des valeurs est comprise entre 108° et 111°. Ces écarts ne sont pas considérés comme significatifs.

2-2 CONFORMATIONS CATIONIQUES CRISTALLINES

La conformation décrit une molécule (ici le cation) dans son ensemble. Elle est caractérisée par les angles φ des rotations successives effectuées autour des liaisons inter-

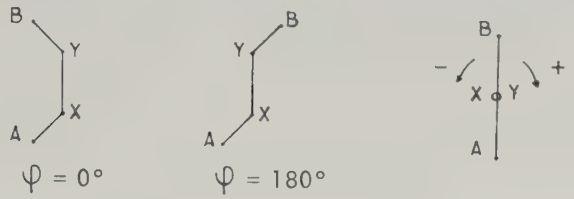
(*) Dans Cch III, nous n'avons pas considéré la distance N(2)-C(4) égale à 1,56 Å car l'atome C(4) paraît être mal placé. En effet, la liaison C(4)-C(7) conjuguée avec le cycle benzénique est trop courte (1,46 Å au lieu de 1,50 Å).

atomiques covalentes.

2/1 Angles de configuration

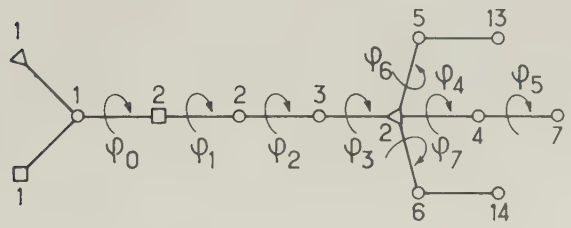
Conventions

Soit le groupement A-X-Y-B. L'angle φ de rotation autour de la liaison X-Y est l'angle des plans AXY et XYB. Cet angle est nul si A et B sont en position cis dans le plan AXY; il vaut 180° si A et B sont en position trans. Le sens d'observation étant pris de X vers Y, φ est positif quand B s'est déplacé dans le sens des aiguilles d'une montre, négatif dans le cas contraire.



Les valeurs particulières de φ égales à 0°, 60°, 120°, et 180° sont appelées respectivement synplane, synclinale, anticlinale et antiplane.

Huit angles φ seront considérés (consignés dans le tableau III,13 (★)) :



φ_0	O(1)-C(1)-O(2)-C(2)
φ_1	C(1)-O(2)-C(2)-C(3)
φ_2	O(2)-C(2)-C(3)-N(2)
φ_3	C(2)-C(3)-N(2)-C(4)
φ_4	C(3)-N(2)-C(4)-C(7)
φ_5	N(2)-C(4)-C(7)-C(8)
φ_6	C(6)-N(2)-C(5)-C(13)
φ_7	C(5)-N(2)-C(6)-C(14)

Les quatre premiers angles caractérisent la C.R. et son rattachement(φ_3) à la T.C.; celle-ci est décrite par les angles φ_4 à φ_7 qui s'introduisent au fur et à mesure que les substituants de l'azote quaternaire deviennent plus importants.

(★) Chaque cristal contient deux cations énantiomères, reliés par un centre de symétrie ou un plan de glissement, dont les angles φ_n égaux en valeur absolue sont de signe opposé.

	φ_0	φ_1	φ_2	φ_3	φ_4	φ_5	φ_6	φ_7
Cch I	+14	-173	+178	-173 (1)				
Cch II	0	-170	- 73	+ 65 (2)	+178			
Cch III	0	+106	-162	- 54	-170	+93		
Cch IV	0	-159	- 81	- 53	+169	+93	-64	+175

(2) C(2)-C(3)-N(2)-C(6) = -59 (1) C(2)-C(3)-N(2)-C(5) = -53

Tableau III,13 : Angles de rotation (°) autour des différentes liaisons

On remarquera parmi ces angles que φ_0 et φ_3 sont assez constants. Par contre, le cation perd sa rigidité au niveau des liaisons O(2)-C(2) et C(2)-C(3) et il apparaît trois conformations de la chaîne radicalaire :

C I forme allongée de Cch I

C II forme semi-repliée de Cch III

C III forme repliée de Cch II et Cch IV

CI rappelle la conformation des cations méthoniums dans les halogénures tandis que C III ressemble à celle de certains cations cholinergiques tels les dérivés α- et β-méthylés de l'acétylcholine dans les iodures. Mais avant d'examiner ces trois conformations de la C.R., nous allons étudier les têtes cationiques qui paraissent plus rigides.

2/2 Rigidité relative des têtes cationiques

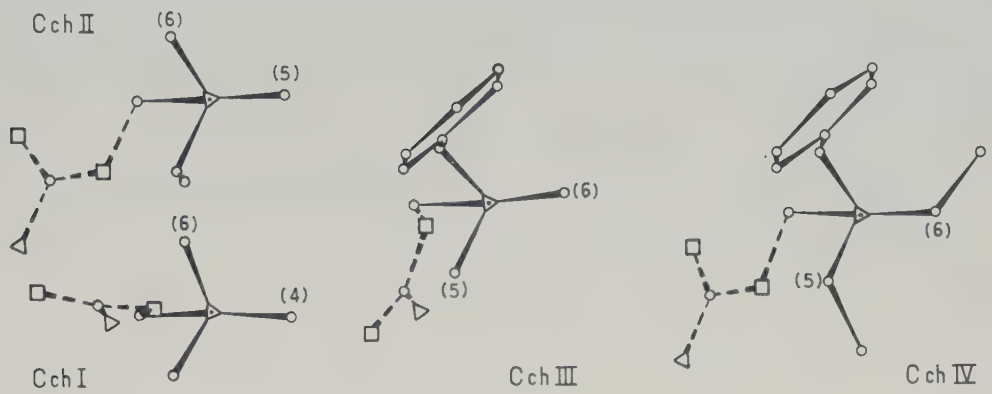
On remarque immédiatement d'après le tableau III, 13 et à quelques degrés près :

- la configuration φ_3 staggered, c'est-à-dire synclinale ou antiplane, dans les quatre cations où la rotation autour de C(3)-N(2) amène C(2)-C(3) presque parallèle à l'une des liaisons N(2)-C(4) ou N(2)-C(5).

- la configuration φ_4 staggered (antiplane) dans les trois cations substitués, C(3)-N(2) étant presque parallèle à C(4)-C(7) après rotation autour de N(2)-C(4).

- la même configuration φ_5 dans Cch III et Cch IV où la rotation des deux cycles benzéniques autour de l'axe C(4)-C(7) est identique.

Les conformations sont mieux visualisées par les projections des T.C. suivant la direction C(3)-N(2).



Projections des cations carbamoylcholines suivant la direction N(2)-C(3)

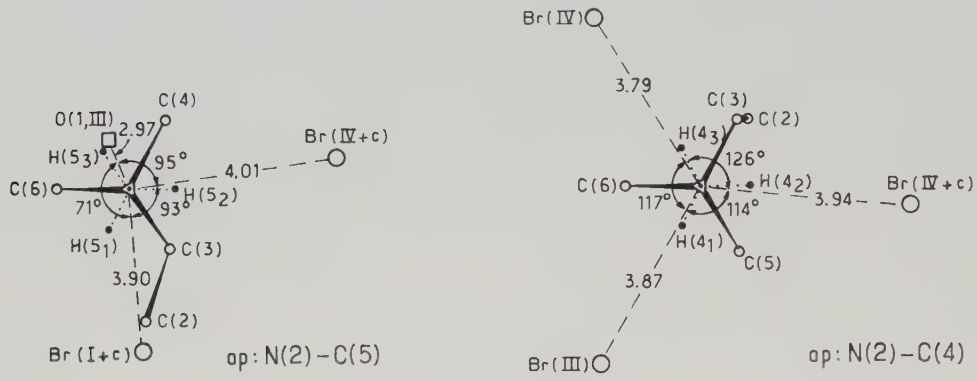
- dans les deux cations phénylés, le groupement benzyle a la même position par rapport au plan C(2)-C(3)-N(2), les carbones C(8) et C(12) adjacents à C(7) étant à peu près à égale distance des atomes C(5) et C(6) liés à N(2).

- dans Cch II et Cch IV, les orientations des groupements éthyles sont visiblement différentes : C(5)-C(13) et C(6)-C(14) de Cch IV sont parallèles (ou presque) à N(2)-C(4) et N(2)-C(5) et non plus à la liaison C(3)-N(2) de la C.R. comme on l'observe pour C(4)-C(7) de Cch II.

Pour compléter cet examen, il faudrait envisager la disposition des atomes d'hydrogène des groupements méthyles, mais dans bon nombre de structures comme celles-ci, on ne connaît pas leurs positions. Cependant, ils ont été localisés pour le chlorure de triméthylammonium (Lindgren, 1968) et les méthyles apparaissent parfaitement staggered par rapport à l'azote quaternaire. D'autre part, l'analyse conformationnelle de cations isolés de Cch (Damiani, 1970) comme d'Ach (Liquori, 1968) indique que la configuration des méthyles de la T.C. est quasi staggered, car la rotation autour des liaisons C-N est inférieure à 10°. Ils ne doivent guère s'écarter de cette conformation qui est la plus probable. Dans l'ion tétraméthylammonium, on détecte un mouvement à l'échelle des temps de la RMN, mais c'est seulement une rotation rapide des CH_3 de 120° autour des liaisons C-N, et dont l'énergie d'activation de 6 Kcal/mole (Cl^- ou Br^- solide) est assez importante (Dufourcq, 1970).

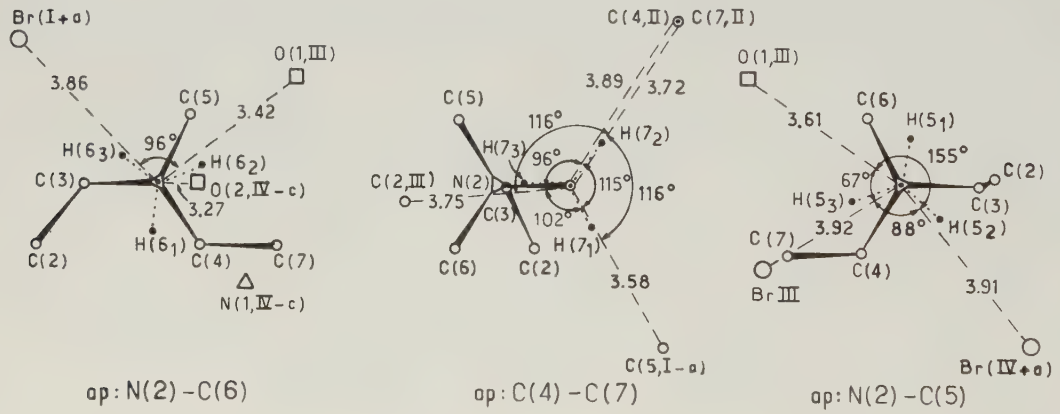
Dans nos quatre structures, l'environnement des groupements CH_3 (anions Br^- et oxygènes carbonyle O(1)) apporte des indications sur la disposition probable des hydrogènes. Les schémas représentent les T.C. projetées suivant les directions des liaisons méthyle-azote ou méthyle-méthylène.

Dans Cch I, les trois ions brome qui entourent C(4) ou les deux ions Br^- et l'oxygène O(1) voisins de C(5),(disposition analogue autour de C(6)) sont assez favorables à l'hypothèse de la configuration staggered des trois méthyles.



Cch I Hypothèse sur la configuration des méthyles (carbones C(5) et C(4))
a p = axe de projection

Dans Cch II, les environnements des carbones méthyles C(5) et C(6) laissent penser qu'ils sont probablement presque staggered par rapport à l'azote. Il est plus difficile de se prononcer pour C(7) proche de trois carbones uniquement.



Cch II Hypothèse sur la configuration des méthyles (carbones C(6), C(7) et C(5))
a p = axe de projection

Pour Cch III, on peut penser que les carbones méthyles C(5) et C(6) sont staggered ou presque par rapport à N(2), car les carbones homologues dans les éthyles de Cch IV le sont et le radical benzyle (proche de C(5) et C(6)) a la même disposition dans les deux structures.

Enfin pour Cch IV, les carbones méthyles C(13) et C(14) semblent chacun en contact avec un ion Br^-, ce qui donnerait une configuration staggered pour C(13) lié à C(5) et "eclipsed" pour C(14) lié à C(6).

Dans ces quatre têtes cationiques,

la configuration staggered, ou presque, des carbones en α de l'azote quaternaire est de règle pour les substituants ayant deux carbones au moins (C.R., éthyle ou benzyle). La même configuration est très probable dans le cas des méthyles en α de N(2), ceci d'après leur environnement puisque les hydrogènes n'ont pas été localisés. Par contre, elle est plus difficile à préciser quand les méthyles sont en β de l'azote.

La conformation des T.C. apparaît donc assez rigide.

2/3 Conformations de la chaîne radicalaire

La C.R. est une chaîne souple. Ses déformations prévues par l'analyse conformationnelle ont été étudiées dans nos quatre structures.

1º/ L'analyse conformationnelle des cations Cch et Ach et nos résultats

L'analyse conformationnelle évaluant l'énergie totale de Van der Waals du cation carbamoylcholine à l'état libre (Damiani, 1970) fait apparaître quatre régions de basse énergie correspondant à quatre formes stables très proches de celles trouvées pour le cation acétylcholine (Liquori, 1968). Dans le tableau III, 14 les angles de rotation φ_1, φ_2 et φ_3 sont les supplé - ments (changés de signe) des angles donnés par les auteurs pré-cités, pour respecter les conventions posées au début du paragraphe. Les lettres T et G désignent des angles voisins de 0° et 120° pour φ_0 (configuration synplane et anticlinale), et 180° et 60° pour les autres (configuration antiplane et synclinale).

Kier (1967), basant ses calculs sur la théorie des orbitales moléculaires, trouve pour Ach une conformation préférentielle qui serait probablement peu modifiée pour Cch.

$\varphi_0 = 0°$ $\varphi_1 \simeq 180°$ $\varphi_2 \simeq 80°$ ou en d'autres termes T T G (T).

Ces valeurs théoriques des angles de conformation de la C.R. sont calculées pour les cations isolés. Il est probable qu'elles représentent aussi les conformations les plus stables (temps de vie les plus longs) en solution.

Dans les cristaux où les cations en contact étroit entre eux et avec les anions subissent des contraintes pour réaliser les assemblages les plus compacts, il est certain que des déformations supplémentaires interviennent. Ces contraintes s'aggravent quand on substitue aux méthyles de la T.C. des radicaux plus encombrants.

A - Cation Carbamoylcholine					B - Cation Acétylcholine			
φ_0	φ_1	φ_2	φ_3	Symbole	φ_0	φ_1	φ_2	φ_3
0	180	179,1	-179,9	TTTT	0	180	180	180
0	- 75,8	177,6	178,1	TGTT	0	- 76	178	180
0	+178,4	- 73,5	172,6	TTGT	0	178	- 73,6	172,9
0	- 75	- 73	174,5	TGGT	0	- 75,4	- 72,2	174,3

Tableau III,14 : Résultats de l'analyse conformationnelle

Il apparaît d'après les tableaux III, 13 et III, 14 que ces déformations de la C.R. sont surtout sensibles dans Cch III où φ_1 est augmenté de 40°. Les autres variations angulaires sont moins importantes, de l'ordre d'une vingtaine de degrés. Malgré ces écarts, nous attribuerons aux formes cristallines de la C.R. les conformations :

TTTT (C I) dans Cch I

TTGT (C II) dans Cch II et Cch IV

T"G"TT (C III) dans Cch III

et nous ajouterons que la C.R. du cation acétylcholine a la conformation T G G T (C IV) dans le bromure.

On retrouve bien deux fois la conformation C II qu'indique Kier, mais les quatre conformations ont été décrites par Damiani seul.

Remarque sur φ_3 : nous indiquons le symbole T pour φ_3. En effet, il n'est pas question des angles au delà de φ_3 qui peut donc être calculé en utilisant C(4) aussi bien que C(5) ou C(6); ces trois atomes se déduisent l'un de l'autre par rotation de 120° autour de la liaison C(3)-N(2) et l'un des trois angles : φ_3, $\varphi'_3 = \varphi_3 - 120°$ ou $\varphi''_3 = \varphi_3 + 120°$ est proche de 180°, d'où le choix de T.

2º/ Torsions de la chaîne radicalaire

Nous sommes en présence de trois conformations de la même C.R. et l'une d'elles est observée deux fois. Les angles φ_0 et φ_3 sont sujets à de faibles variations. Les différences se manifestent essentiellement au niveau de φ_1 et φ_2.

a - Configurations φ_0 et φ_3

L'angle de rotation φ_0 autour de C(1)-O(2) est nul ou assez faible (14° dans Cch I). Ceci est probablement lié à un certain état d'hybridation sp^2 de l'oxygène ester O(2). Le raccourcissement de C(1)-O(2) a montré que ce n'est plus une simple liaison pure (III,2,1) et le groupement terminal est particulièrement riche en électrons (liaison carbonyle, doublets libres sur O(1), N(1) et O(2) pouvant participer à la résonance).

Remarquons à cette occasion la disposition cis des liaisons O(1)-C(1) et O(2)-C(2) par rapport à C(1)-O(2), disposition qui devient légèrement gauche lorsque φ_0 s'écarte de 0°. Le groupement amine est ainsi dégagé au maximum par rapport à la chaîne et se trouve du côté des orbitales non liées de O(2).

On note, dans nombre de structures comparables examinées plus en détail au sujet de φ_1 et φ_2, la même configuration synplane (ou presque) du groupement O(1)-C(1)-O(2)-C(2) : l'angle φ_0 est nul, en particulier dans Ach (Br^-), ou dépasse rarement 20°. Ceci nous paraît être un caractère général du groupement -CO-OR dans les cristaux.

L'angle de rotation φ_3 autour de C(3)-N(2) montre comment la C.R. se rattache à la T.C.

Dans les groupements CH_2-CH_2-$N(CH_3)_3$, la configuration staggered par rapport à N(2) est très probable pour les méthyles en raison des interactions entre les hydrogènes, et elle est constatée pour le méthylène en α de l'azote.

Dans nos 4 cations, la configuration φ_3 staggered est respectée et nous remarquerons qu'elle est synclinale aussi bien dans Cch I, ou les CH_3 sont équivalents, que dans les 3 autres cations où C(4) est le carbone le plus substitué.

Cette disposition est également remarquée au niveau du groupement phosphate de la glycéryl-phosphoryl-choline (Abrahamsson, 1966).

Ces deux angles φ_0 et φ_3 sont donc relativement constants et les configurations correspondantes sont respectivement synplane et synclinale.

b - Configurations φ_1 et φ_2 dans le radical choline

On connaît un certain nombre de structures de molécules contenant le radical choline -O-CH_2-CH_2-$N(CH_2-)_3$. Les différentes torsions φ_1 et φ_2 autour de O-CH_2 et de CH_2-CH_2 sont réunies dans le tableau III,15.

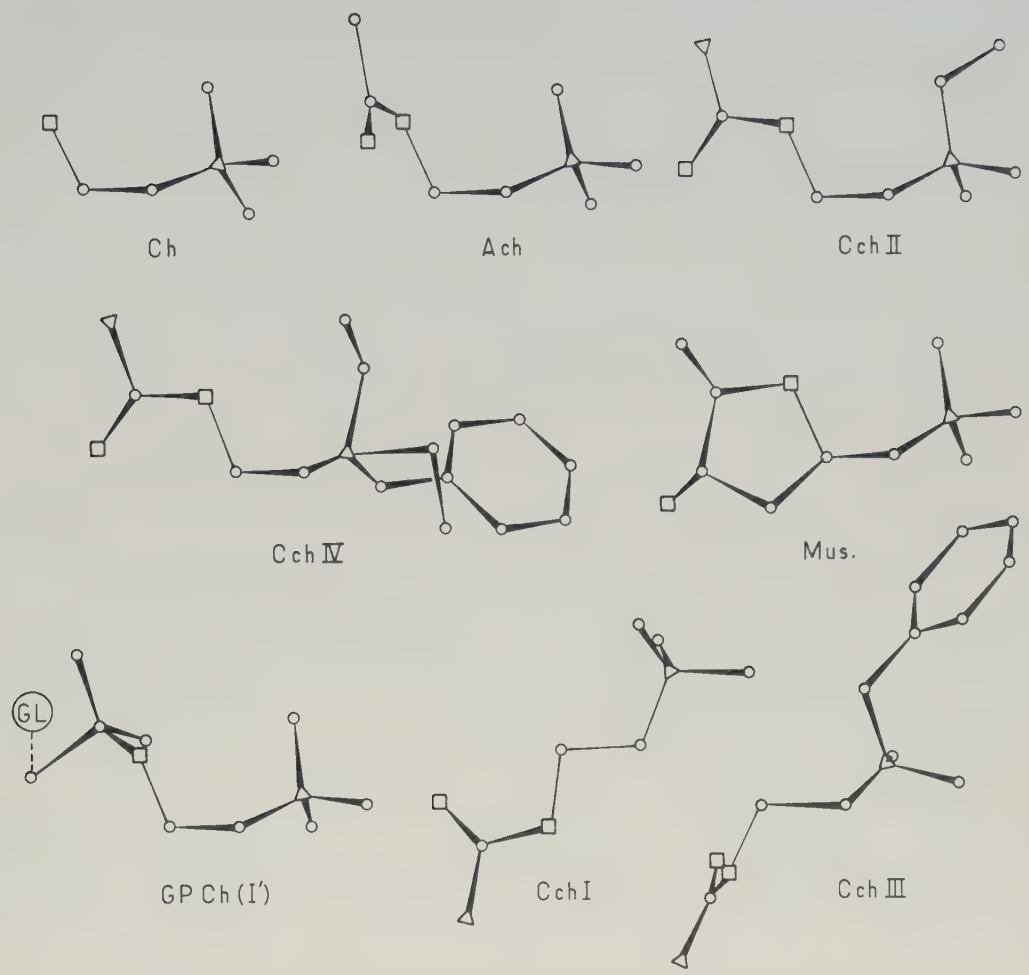
Alors que l'angle φ_1 apparaît très variable, l'angle φ_2 que nous examinerons en premier reste dans l'un des deux domaines remarquables 150°-180° et 70°-90°, c'est-à-dire que sa configuration approchée est antiplane ou synclinale (G).

Composés	Abréviations	φ_1	φ_2	Références
Acétylcholine Br^-	Ach	- 79	- 77	Canepa (1966 a)
D(-)R-acétyl-β-méthylcholine I^-		+ 147	- 85	Chothia (1969 b)
L(-)S-acétyl-α-méthylcholine I^-(A)		- 170	- 90	Chothia (1969 c)
L lactoylcholine I^-		- 157	- 85	Chothia (1968)
Choline Cl^-	Ch	-	- 85	Senko (1957)
Muscarine I^-	Mus	- 144	- 73	Jellinek (1960)
Glycéryl phosphorylcholine (mol : I)	GPch I		+ 71	Abrahamsson (1966)
Glycéryl phosphorylcholine (mol : I')	GPch I'		- 75	
Méthyl 4-carbamoylcholine Br^-	Cch II	- 170	- 73	ce travail
Diméthyl 5,6-phényl 4-carbamoylcholine Br^-	Cch IV	- 159	- 81	ce travail
D(+)R-acétyl-α-méthylcholine I^-(B)		+ 176	- 148	Chothia (1969 c)
Acétylsélénocholine I^-	A SeCh	+ 124	- 175	Shefter (1966)
Acétylthiocholine Br^-	A S Ch	+ 129	- 171	Shefter (1969)
Propylthiocholine I^-	Pr S Ch	+ 108	- 176	
Carbamoylcholine Br^-	C ch I	- 173	- 178	ce travail
Phényl 4-carbamoylcholine Br^-	C ch III	+ 106	- 162	ce travail

Tableau III,15 : Quelques molécules à radical choline
Configurations φ_1 et φ_2 de l'un des enantiomères (signes opposés pour l'autre).

- La rotation φ_2 I, de 150°-180°, que l'on trouve en particulier dans Cch I et Cch III, témoigne d'un commencement de déformation de la chaîne zig-zag. Le reste de la C.R. n'interfère pas avec la T.C. car O(2) en est éloigné presque au maximum.

- la rotation φ_2 II, de 70°-90°, a pour effet de rapprocher l'oxygène ester de l'azote quaternaire et d'un de ses carbones en α. La projection de quelques cations sur le plan O(2)-C(2)-N(2) illustre bien ce fait et on voit la nette différence des deux derniers, Cch I et Cch III de configuration φ_2I, avec les autres de configuration φ_2II.



Projections de cations à radical choline sur le plan O(2)-C(2)..N(2)

Voici quelques distances en Å :

	Ch	Ach	Mus.	Cch II	Cch IV	GPCh I	GPCh I'
O...N	3,26	3,29	3,07	3,15	3,26	3,13	3,14
O...Cα	3,07	3,02	2,87	2,98	3,07	3,02	3,03
O...Cβ				4,30	3,16		

Remarque : On observe dans GPCh une disposition spatiale analogue du groupement glycérile $\overline{HO-CH_2}$-CHOH-CH_2-: il subit autour de la liaison centrale une torsion de 63° qui amène l'oxygè-

ne terminal à 2,98 Å du 3e carbone, dans la molécule I (*). Comme c'est un carbone méthylénique l'oxygène s'en approche plus facilement que l'azote quaternaire entouré par ses substituants dans le radical choline.

On a souvent invoqué une stabilisation de cette forme gauche (appelée aussi pseudo-cyclique) du radical choline par interaction électrostatique entre l'oxygène ester et l'azote quaternaire. Mais ce dernier est très encombré : O(2) se trouve plus près de l'un des carbones en α de N(2) et peut alors entrer en contact avec un hydrogène de ce groupement CH_2 ou CH_3. Dans Cch II et Cch IV où il s'agit d'une proximité O...méthylène, il est possible de calculer les positions des deux hydrogènes du groupement CH_2 : les plus courtes distances O...H sont respectivement 2,30 Å (interaction peut-être du type de celles signalées par Sutor) et 2, 60 Å (simple contact). Dans le cas de T.C. triméthylées où les CH_3 ont probablement une configuration presque staggered, la position des hydrogènes bien moins sûre amène un doute.

Ainsi, prenons l'exemple du cation Ach : l'existence de cette interaction O...H est possible sans être certaine (Martin, 1967) et l'environnement de ce méthyle proche de O(2) ne donne pas d'indications nettes (**) quant à l'orientation exacte de ses liaisons C-H dans le cristal de bromure. Nous rappellerons à ce sujet que les calculs de Kier déjà cités ont donné la conformation C II (T T G T) comme la plus stable pour le cation Ach isolé, ce qui redonne de l'importance à cette configuration synclinale φ_2 II.

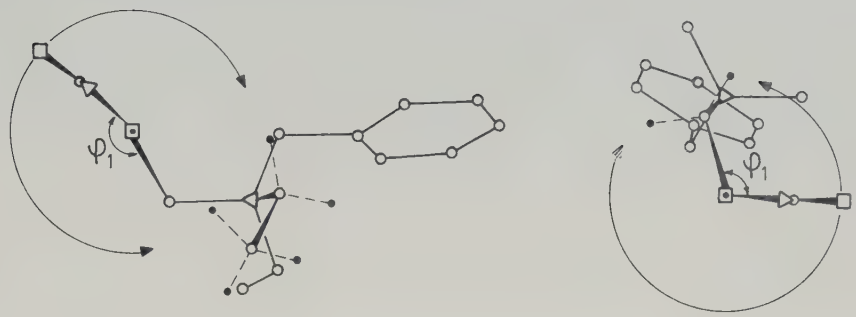
Considérons maintenant la rotation φ_1 :

la projection suivant l'axe O(2)-C(2) des cations isolés Cch III et Cch IV montre l'ampleur de la rotation possible du groupement terminal si les seules conditions stériques limitaient le déplacement de O(1); celui-ci finit par buter sur les hydrogènes de la T.C. : ceux de C(3) dans Cch III, ceux des méthyles et éthyle dans Cch II ou ceux du cycle et d'un éthyle dans Cch IV.

Dans les cristaux, la rotation se fige ; mais nous constatons que les configurations φ_1 rencontrées dans les structures étudiées ou citées sont très variables tout en restant comprises entre 100° et 180°, excepté pour le bromure d'Ach (79°). Les valeurs voisines de 170° pour Cch I et Cch II avaient été prévues par l'analyse conformationnelle (φ_1 = 180° ou 75°) mais on s'en écarte avec Cch IV (159°) et surtout avec Cch III (106°). Il semble donc difficile de prévoir à priori la valeur de φ_1 qui semble fonction surtout de l'environnement cristallin.

(*) 69° et 3,00 Å dans la molécule I'.

(**) Structure analysée d'après les résultats communiqués par P. Pauling.



Configuration φ_1 : les empêchements stériques dans Cch IV et Cch III

En résumé, dans les cristaux,

la chaîne radicalaire de ces quatre carbamoylcholines témoigne au niveau des liaisons O(2)-C(2) et C(2)-C(3) d'une certaine souplesse analogue à celle des radicaux choline et surtout acétylcholine comme le montre un certain nombre de composés. En effet :

- la torsion φ_1 autour de la 2e liaison ester paraît assez variable (100°-180°) mais l'oxygène carbonyle O(1) reste éloigné de l'ensemble volumineux de la T.C.

- la rotation φ_2 autour de la liaison carbonée varie dans deux domaines :

  a) - 70°-90°, d'où une forme pseudo-cyclique (et synclinale) du radical choline dans lequel l'oxygène est proche de l'azote quaternaire et d'un carbone en α de ce dernier.

  b) - 150°-180°, soit une configuration synplane ou presque à ce niveau, correspondant à une forme plutôt allongée.

Par contre, les rotations autour des liaisons C(1)-O(1) et C(3)-N(2) sont quasiment bloquées :

- l'angle φ_0 est faible ou nul, c'est-à-dire que le groupement terminal est souvent coplanaire avec le premier atome de carbone de la C.R. et l'azote amine (ou son équivalent) est dégagé au maximum.

- l'angle φ_3 montre que la C.R. se rattache à la T.C. en position toujours staggered et la configuration du substituant le plus encombrant par rapport à la C.R. est synclinale .

Ces caractéristiques conformationnelles sont en accord avec celles relatives à certaines molécules cristallines comparables.

2/4 Conclusion

Cet examen des conformations cationiques cristallines de ces carbamoylcholines fait apparaître plusieurs points intéressants :

1 - La tête cationique est plutôt rigide du fait de l'encombrement des hydrogènes des carbones en α de N(2). La configuration staggered, à quelques degrés près, de ces carbones par rapport à l'azote est évidente lorsqu'ils sont méthyléniques (C.R., éthyle, benzyle). Elle est probable d'après plusieurs arguments quand il s'agit de méthyles. Les atomes se situent donc au voisinage des plans de symétrie du tétraèdre des carbones liés à l'azote quaternaire.

2 - Pour cette même raison, la liaison C(2)-C(3) de la C.R. est rigidement orientée en position staggered (à ± 7°) par rapport à la T.C.

3 - On note une certaine souplesse de la C.R. au niveau de C(3)-C(2) et de C(2)-O(2); mais si la rotation autour de la 1ère liaison peut rapprocher parfois l'oxygène ester d'un méthyle ou d'un éthyle en α de N(2), la rotation autour de la 2ème liaison n' amène jamais l'oxygène carbonyle près de la T.C.

4 - Au-delà de ces articulations relativement mobiles, on retrouve une rigidité notable au niveau de la liaison C(1)-O(2), en sorte que le groupement terminal carbamate reste coplanaire ou presque avec les deux liaisons ester.

Ceci prouve que la C.R. du cation Cch peut se modeler suivant son environnement et donc s'adapter à divers récepteurs biologiques. Mais qui dit adaptation dit interactions ou liaisons. Si des atomes forment à l'état solide certaines liaisons, ils gardent la possibilité d'en former à l'état dissous, avec des groupements comparables, d'où l'intérêt des modes d'assemblage et des enchaînements des anions et des cations dans ces structures.

2-3 ASSEMBLAGES DES CATIONS ENTRE EUX ET AVEC LES ANIONS

Chaque cation à radical carbamoylcholine possède deux groupements "liants":

- la tête cationique centrée sur l'azote quaternaire qui constitue le pôle positif normalement en relation avec l'anion.

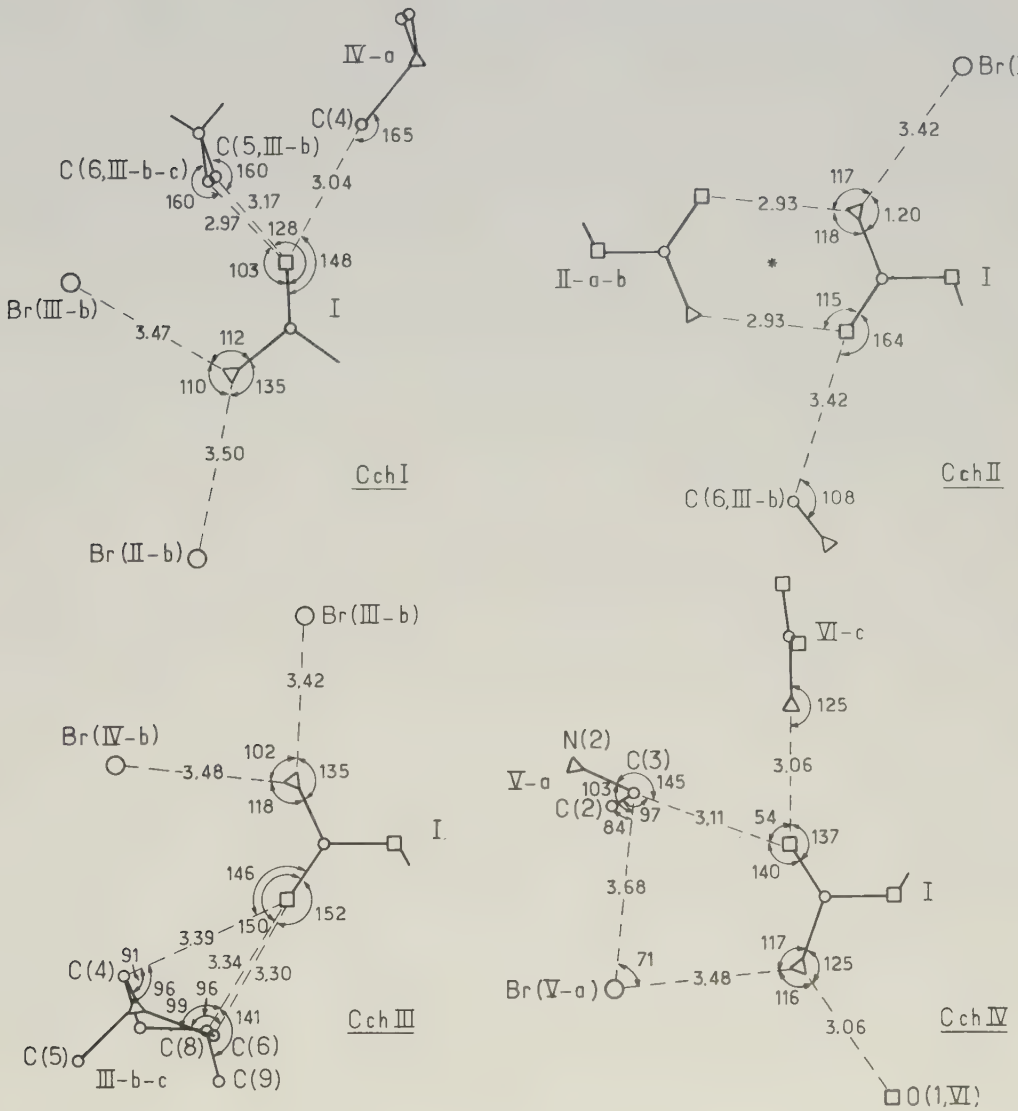
- le groupement amide dans lequel l'oxygène carbonyle et l'azote amine sont bien connus pour former des liaisons intermoléculaires par pont hydrogène.

Nous examinerons d'abord ce dernier .

3/1 Liaisons du groupement amide

Des deux atomes "actifs" de ce groupement, l'azote amine N(1) est donneur de protons et l'oxygène carbonyle O(1) est accepteur. Mais l'ion Br^- est aussi accepteur. Il s'établit par conséquent des liaisons hydrogène =O...H-N et Br^-...H-N. D'autre part, des groupements CH_2 et CH_3, sans être de véritables donneurs de protons et donc sans former de liaisons hydrogène, sont susceptibles de participer à des interactions CH...O avec l'oxygène carbonyle, ainsi que le montre l'examen des assemblages moléculaires.

L'environnement du groupement amide dans chacune des quatre structures à radical carbamoylcholine a été projeté sur le plan C(1)-O(1)-N(1)-O(2).



Le groupement $-CONH_2$ se lie de deux façons :

1/ - L'azote amine forme avec deux ions Br^- deux liaisons hydrogène assez faibles, de 3,42 à 3,50 Å, et la somme des angles de liaisons autour de N(1) est voisine de 360° (355° et 357°).

- L'oxygène carbonyle est proche de trois carbones méthyle ou méthylène et les angles interatomiques indiquent qu'il y a contact très probable avec le carbone ou avec les hydrogènes.

C'est le cas de Cch I où l'enchaînement $Br^-...H-N-H...Br^-$ ...H-N-H se fait le long d'un plan de glissement, et de Cch III où il s'enroule le long d'un axe binaire hélicoïdal. Les cations sont donc de forme allongée ou semi-repliée.

2/ - L'azote amine forme une liaison hydrogène avec l'oxygène carbonyle (2,93 à 3,06 Å) et une liaison hydrogène avec un ion Br^- (3,42 à 3,48 Å). La somme des angles autour de N(1) est également proche de 360° (355° et 358°).

- L'oxygène carbonyle déjà engagé dans une liaison N-H...O est en contact avec un seul carbone par l'intermédiaire de un ou deux hydrogènes.

C'est ainsi dans Cch II et Cch IV (cations de la forme repliée, à conformation CIII). Mais il y a dimérisation des groupements $-CONH_2$ de Cch II autour d'un centre de symétrie (cette disposition rappelle celle de certains diamides, où la distance N...O varie de 2,90 à 2,97 Å), tandis que Cch IV présente le long d'un axe binaire hélicoïdal un enchaînement infini de groupements amide (qui se rapproche de celui observé pour l'adipamide dans lequel N...O = 2,96 Å).

Les hydrogènes des groupements amine n'ont pas été localisés mais ces derniers tendent apparemment vers une configuration plane sp^2. En effet, C(1)-N(1) a un caractère de double liaison , net surtout pour Cch II et Cch III, et bien que les trois atomes d'une liaison hydrogène soient rarement alignés, l'environnement presque plan (somme des angles de liaisons supérieure à 355°) de l'azote semble un autre argument.

Quoi qu'il en soit, dans ces quatre structures, l'azote ternaire forme au moins une liaison hydrogène avec l'ion brome. Il échange son deuxième hydrogène soit avec un oxygène carbonyle soit encore avec un autre ion brome, et, dans ce dernier cas, l'oxygène est uniquement en contact avec des méthyles ou des méthylènes.

Cette aptitude de liaison du radical amine (à caractère doublement donneur) autrement marquée que celle du radical méthyle homologue, différencie les cations carbamoylcholine et acétylcholine (ou leurs dérivés). Dans nos structures cristallines, le groupement $-NH_2$ entre en compétition avec la T.C. pour se lier à l'anion Br^-. Dans le milieu biologique, il présentera une affinité particulière pour les sites électronégatifs (accepteurs de protons), s'il s'en trouve de convenablement placés sur le récepteur.

De son côté, l'oxygène carbonyle manifeste son affinité aussi bien pour l'azote amine des molécules voisines que pour des méthyles ou méthylènes en α de l'azote quaternaire; ceci tend à confirmer le caractère positif et donneur de protons des carbones de la T.C.

3/2 Relations de la tête cationique avec les anions

Comme dans les méthoniums, l'ion Br^- n'est pas en relation directe avec l'azote quaternaire dont il est distant de plus de 4,2 Å.

	Cch I	Cch II	Cch III	Cch IV
$Br^-...N(2)$ (Å)	4,24	4,20	4,44	4,32
	4,30	4,46	4,95	4,46

Mais plusieurs atomes de carbone des substituants de N(2), y compris la C.R., sont proches de l'anion (Tableau III,16).

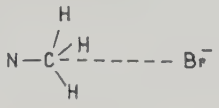
	C...Br^- (Å)	N-C...Br^- (°)	N-C...Br^- + C-C...Br^-	H...Br^- (Å)	N° du carbone		C...Br^- (Å)	N-C...Br^- (°)	N-C...Br^- + C-C...Br^-	H...Br^- (Å)	N° du carbone
Cch I	3,79	96			4	Cch II	3,77+		96^+ - 102	2,85*	3
	3,87	128			6		3,86	92			6
	3,88	95			1		3,87+		150^+ - 95	3,37	4
	3,90	129			5		3,91	101			5
	3,94	93			4		3,92	129			5
Cch III	3,68	177			6	Cch IV	3,68+		103^+ - 83	2,79*	3
	3,88+		101^+ - 99	2,95*	4		3,82	97			13
	3,89		100 - 134	3,09	12		3,82+		72 - 177	3,58	2
	3,91+		102 - 109	2,92*	2		3,83		70 - 134	3,02*	12
	3,95	100			5		3,83+		104^+ - 97	2,88*	4
	4,00+		126^+ - 118	3,28	4		3,89+		127^+ - 96	2,96*	4
	4,00+		113 - 134	3,24	2		3,92		87 - 151	3,18	10
							3,93	112			14
							3,93+		99^+ - 128	3,01*	5

Tableau III,16 : Proximités C...Br^- et angles correspondants

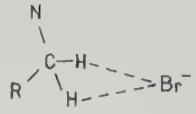
Quand il s'agit d'un groupe méthyle, les angles N-C..Br^- indiquent si un atome d'hydrogène peut se trouver entre le carbone et le brome.

Pour les groupements méthyléniques et les cycles, les hydrogènes ont été placés théoriquement et les distances $Br^-...H$ calculées. C'est la plus courte qui est indiquée dans le tableau; elle est marquée d'un astérisque si elle est inférieure à 3,05 Å car au-delà de cette valeur, les deux atomes ne devraient plus être en contact d'après l'approximation des rayons de Van der Waals.

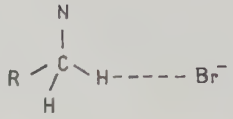
Le contact de l'halogène avec le groupement carboné peut s'opérer de trois façons : la distance $Br^-...C$ vaut au minimum 3,65 Å pour les cas représentés par les schémas I et II, et 4,05 Å au maximum pour les cas dont le schéma III est l'image :



I



II



III

- Une seule proximité, $C...Br^-$ = 3,68 Å dans Cch III, est de type III. Cette distance voisine de la somme des rayons de Van der Waals du carbone et de l'ion brome, et l'angle $N-C..Br^-$ proche de 180° indiquent une relation directe entre les deux atomes, que nous avons appelée "contact électrostatique".

- Plusieurs carbones méthyléniques présentent des contacts $H...Br^-$ de type III. Les distances $C...Br^-$ varient de 3,68 à 3,94 Å et les angles valent 107° ± 24°.

- Quant aux contacts du brome avec les méthyles, ils sont du type II ou plus probablement du type III. Les angles $Br^-..C-N$ sont compris entre 92° et 129° et la plus courte proximité vaut 3,79 Å.

- Enfin, il y a très rarement relation de l'halogène avec le cycle benzénique (un seul exemple dans Cch IV).

On constate après ce bref examen, que les carbones en relation avec l'halogène sont presque toujours en α de l'azote quaternaire (atomes C(3) à C(6)). Ils sont exceptionnellement en β (atomes C(2), C(13) et C(14)) ou dans le cycle (atomes C(8) à C(12)) lorsque la T.C. devient encombrée, c'est-à-dire dans Cch III et Cch IV.

De même que dans les méthoniums à T.C. triméthylées (III,1,3), ces observations dans la carbamoylcholine et ses dérivés font supposer que la charge positive de l'azote quaternaire est partiellement répartie sur les quatre carbones situés en α. Un de leurs hydrogènes entre souvent en contact avec l'anion. Il ne s'agit pas d'une liaison hydrogène, la distance $Br^-...H$ est trop longue, mais c'est plus qu'un contact de Van der Waals semble-t-il, s'il y a polarité permanente des atomes en présence comme nous le supposons.

3/3 Environnement de l'ion brome

L'ion brome est entouré à moins de 4 Å par un certain nombre d'atomes : un azote amine ou deux formant des liaisons hydrogène et ,comme nous venons de le voir,des carbones en α de l'azote quaternaire, plus rarement en β ou dans le cycle, tels qu'il y a souvent une relation C-H...Br^-.

Il n'y a pas de contacts avec les oxygènes dans ces structures : les distances Br^-...O, plus grandes que 3,90 Å, sont très supérieures à la somme des rayons de Van der Waals (3,35 Å).

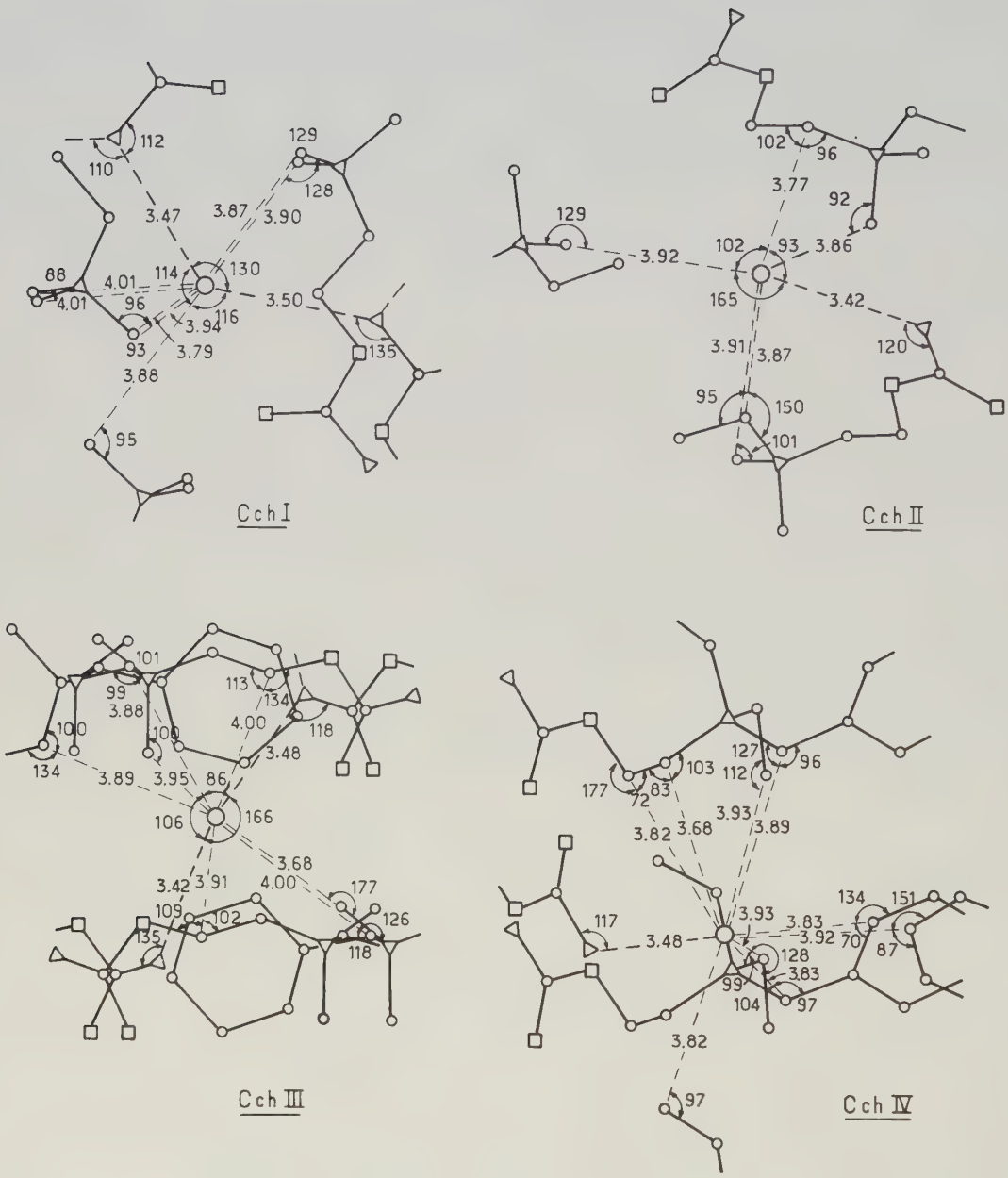
Les schémas de l'environnement du brome avec les angles Br^- .. C-N et Br^-.. C-C complètent le tableau III,17 des proximités.

	Br^-...N(1)	N...Br^-...N	Br^-...C méthyles	Br^-...(H)C méthylènes	cycle	Br^-...C proximités
Cch I	3,47 3,50	130°	3,79 - 3,87 3,88 - 3,90 3,94			
Cch II	3,42		3,86 - 3,91 3,92	3,77		
Cch III	3,42 3,48	166°	3,68 - 3,95	3,88 - 3,91		3,89 - 4,00 4,00
Cch IV	3,48		3,82 - 3,93	3,68 - 3,83 3,89 - 3,93	3,83	3,82 - 3,92

Tableau III,17 : Liaisons Br^-...N(1) et proximités Br^-...C (en Å)

La distance du brome à l'azote N(1) varie de 3,42 à 3,50 Å. Dans les structures à radical $[R_3N\text{-}H]^+$, le brome s'approche davantage de l'azote quaternaire (3,20 Å environ), car la liaison N-H est polarisée et l'interaction Br^-...H est partiellement ionique.Ici les proximités entre l'halogène et le groupement NH_2 rappellent celles entre Br^- et des molécules d'eau (III,1,4). Les trois angles autour de N(1) sont tels que les liaisons hydrogène ne font aucun doute.

D'autre part, l'existence de contacts Br^-...H assez étroits observés plusieurs fois avec les carbones méthyléniques laisse supposer qu'il en est de même avec la plupart des méthyles proches du brome. Les angles N-C..Br^- sont favorables à une telle disposition.



Environnement de l'ion brome dans la carbamoylcholine et ses trois dérivés

Il y a ainsi de cinq à huit interactions Br^-...H par ion sous forme de liaison ou de contact. Les positions des hydrogènes étant rarement connues, ce sont les angles A des directions Br^-...N et Br^-...C qui ont été calculés. Dans chaque structure, trois atomes (un azote et deux carbones, ou deux azotes et un carbone) forment un environnement irrégulier trigonal plan ou presque plan.

	Br^-...N(1) (Å)	Br^-... C (Å)	A (°)	Σ (°)
Cch I	3,47 - 3,50	3,88	130 - 116 - 114	360
Cch II	3,42	3,77 - 3,92	165 - 93 - 102	360
Cch III	3,42 - 3,48	3,88	166 - 107 - 86	359
Cch IV	3,48	3,68 - 3,83	175 - 78 - 102	355

Tableau III,18 : Environnement partiel du brome

Ces valeurs sont simplement indicatives puisque en fait les atomes dans les contacts Br^-...H-C et même dans les liaisons Br^-...H-N sont rarement alignés.

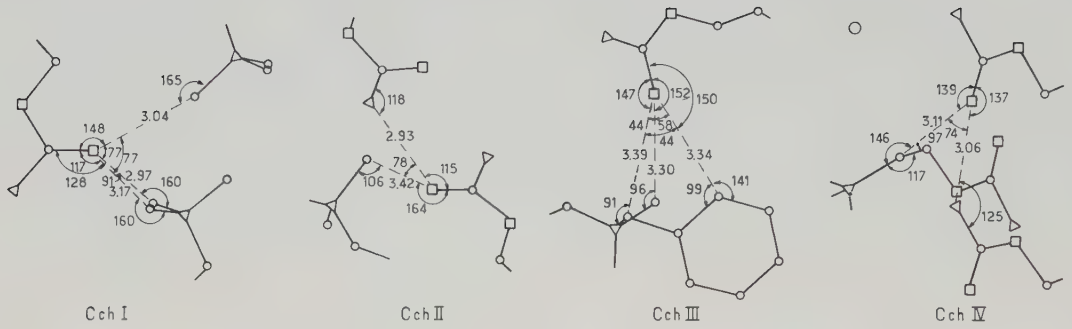
Les environnements de l'halogène ne présentent pas d'autre particularité notable et nous en retiendrons donc :

- la formation de une ou deux liaisons hydrogène avec l'azote amine et dans ce dernier cas un angle N..Br^-..N très ouvert.
- L'existence sûre ou très probable, suivant le cas, de quatre contacts Br^-...H-C au moins, sans disposition remarquable dans l'espace.
- Un arrangement trigonal (presque) plan, peut-être fortuit, constitué autour du brome par un azote amine et deux autres atomes (N ou C).

3/4 Rôle des oxygènes

L'oxygène carbonyle O(1) forme à deux reprises dans ces structures une liaison hydrogène avec un azote amine, et il est chaque fois proche d'au moins un atome de carbone, alors que l'oxygène ester O(2) ne contribue pratiquement pas aux relations intermoléculaires. L'absence de relations avec le brome vient d'être soulignée.

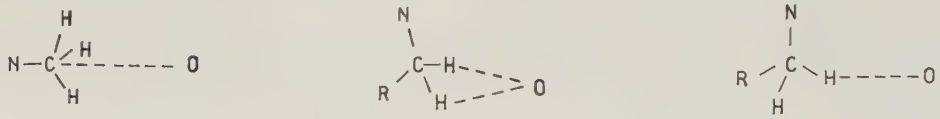
Oxygène carbonyle O(1)



Il faut encore rapprocher les structures Cch II et Cch IV dans lesquelles il y a une liaison hydrogène O...H-N et une seule proximité O...C, alors que les structures Cch I et Cch III présentent trois proximités O...C inférieures à 3,45 Å, distance limite de contact de Van der Waals O...H-C si les trois atomes sont alignés.

Les liaisons hydrogène appellent peu de commentaires.

L'attention s'est portée sur les proximités de l'oxygène avec des méthyles, des méthylènes ou le cycle. Les valeurs des angles interatomiques suggèrent un rapprochement avec les relations Br^-...C : comme dans ce cas, trois dispositions sont possibles et les distances O...C valent respectivement 3,1 Å, 3,1 Å au minimum et 3,6 Å au maximum.



I II III

- L'arrangement selon le schéma I se présente uniquement dans Cch I pour les trois proximités oxygène-méthyle. L'analogie avec l'interaction Br^-... méthyle est frappante : distance O...C proche de la somme des rayons de Van der Waals (3,1 Å), angle N-C..O de 160° à 165° : un hydrogène ne peut pas s'interposer entre les deux atomes. Le carbone du méthyle, en α de l'azote quaternaire, peut être légèrement positif, tandis que l'oxygène du groupement amide doit porter un léger excès de charge négative. Une faible attraction ionique est très plausible dans ces conditions et nous avons qualifié "d'électrostatiques" ces contacts O...C de type I (comme précédemment pour Br^-...C) afin de les différencier des contacts habituels avec les hydrogènes.

- Les autres interactions avec les méthyles (Cch II : 3,42 Å et Cch III : 3,30 Å) sont probablement, d'après les angles N-C.. O, du type III ce qui correspond à un contact O...H voisin de 2,4 Å.

- Parmi les proximités O.. C relatives à des groupements CH_2, celle valant 3,39 Å (Cch III) est de type III, l'oxygène touchant un hydrogène, et le schéma II correspond à celle égale à 3,11 Å (Cch IV) où l'oxygène touche juste les deux hydrogènes.

- Enfin, il y a un contact de type III dans Cch III entre un hydrogène du cycle et l'oxygène.

Du point de vue de la répartition dans l'espace, on voit que les angles C(1)-O(1)..C sont toujours supérieurs à 110° et que les directions d'interaction font entre elles des angles inférieurs à 91°. Elles sont non coplanaires avec le groupement carbamate.

L'oxygène carbonyle forme donc :

- deux fois une liaison hydrogène O...H-N et un contact O...H-C.
- une fois trois contacts O...H-C.
- une fois trois contacts électrostatiques O...C.

Oxygène ester O(2)

Une seule proximité intéressant l'oxygène ester est à considérer : c'est celle égale à 3,27 Å entre O(2) et un carbone méthyle dans la structure Cch II.
Cette proximité est de type I comme le montre le dessin ci-contre. Mais la distance O...C est supérieure à la somme des rayons de Van der Waals de l'oxygène et du carbone, et il n'y a pas vraiment contact entre les deux atomes.

Par conséquent, du point de vue des relations intermoléculaires, l'oxygène carbonyle est "actif" et il se comporte de plusieurs façons suivant les structures, alors que l'oxygène ester ne fait preuve d'aucune affinité particulière.

2-4 CONCLUSIONS

La comparaison de ces quatre structures à radical carbamoylcholine a fait apparaître les principaux caractères suivants :

Du point de vue des liaisons :

- la conjugaison normale existant dans le groupement carbamate entraîne entre les deux liaisons ester une nette dissymétrie voisine de 0,1 Å.

- la valeur moyenne d'une liaison carbone-azote quaternaire est supérieure à la distance carbone-azote ternaire qui vaut 1,47 Å. En effet, les quatre liaisons de chaque groupement $[NC_4]^+$ ne diffèrent pas de façon significative de la longueur moyenne pondérée égale à 1,51 Å.

Du point de vue des conformations :

- le radical carbamoylcholine en présente trois (parmi les quatre prévues par l'analyse conformationnelle de Cch I). La conformation pseudo-cyclique où l'oxygène ester est, comme dans le bromure d'acétylcholine, proche d'un carbone en α de l'azote quaternaire (configuration φ_2 synclinale ou G) est observée deux fois.

- dans les têtes cationiques, les substituants de l'azote quaternaire (en particulier les radicaux éthyle, benzyle et le départ de la chaîne radicalaire) s'orientent toujours suivant les plans de symétrie du tétraèdre des carbones en α de N(2). L'encombrement des hydrogènes liés à ces carbones est en grande partie responsable de ces conformations quasi-régulières, qui confèrent aux têtes cationiques une certaine rigidité.

- entre le groupement carbamate dont la rigidité se prolonge jusqu'au carbone C(2) et la tête cationique dont on vient de voir les caractéristiques, la chaîne radicalaire présente deux degrés de liberté seulement, par rotation autour des liaisons O(2)-C(2) et C(2)-C(3).

Du point de vue de la cohésion cristalline,

il y a compétition de forces autour des atomes chargés négativement, oxygène carbonyle du groupement carbamate et ion brome, par suite des liaisons hydrogène du radical amine et des liaisons à caractère électrostatique des méthyles ou des méthylènes en α de l'azote quaternaire.

Pour rendre compte de ces dernières interactions, nous avons admis l'hypothèse d'un déplacement partiel de la charge positive de l'azote sur les quatre carbones qui lui sont liés et qui deviennent de ce fait partiellement accepteurs d'électrons vis-à-vis de l'oxygène carbonyle et des anions halogène à un point tel qu'ils pourraient concurrencer l'azote amine.

CHAPITRE III

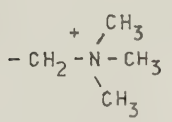
LES RELATIONS DU GROUPEMENT AMMONIUM QUATERNAIRE SUBSTITUE AVEC SON ENVIRONNEMENT

Ce chapitre rassemble les observations sur les différents groupements ammoniums quaternaires substitués rencontrés dans ces structures.

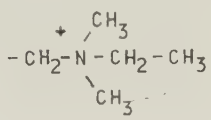
Nous allons essayer de définir les caractéristiques des interactions qu'ils sont capables d'établir, à partir de leur comportement dans les divers environnements cristallins.

3-1 CONSIDERATIONS GEOMETRIQUES

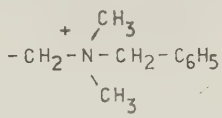
Nous sommes en présence de quatre têtes cationiques :



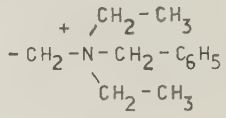
4 méthoniums et Cch I



Cch II



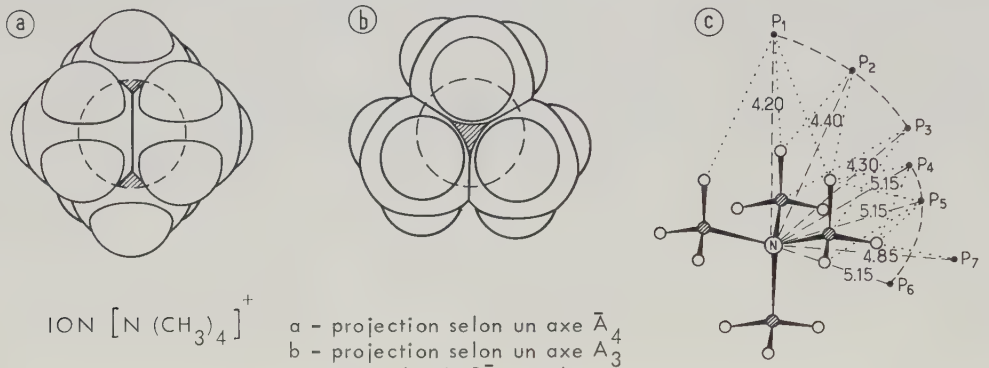
Cch III



Cch IV

Les carbones en α de l'azote quaternaire N(IV) forment un tétraèdre presque régulier. Les liaisons Cα-Cβ s'écartent peu des plans de symétrie de ce tétraèdre : les liaisons Cβ-H ou C-C et C-H du cycle benzénique sont donc sensiblement symétriques par rapport à ces plans. Ceci renforce l'hypothèse selon laquelle les liaisons Cα-H des méthyles en α sont peu éloignées de ces mêmes plans, les carbones α étant "bloqués" en position staggered ou presque par rapport à l'azote.

Le rapprochement de l'azote quaternaire chargé positivement et d'un anion pour former une liaison ionique est stériquement gêné. Il suffit de considérer les schémas a et b de l'ion tétraméthylammonium $\left[N(CH_3)_4\right]^+$, supposé de symétrie tétraédrique, pour se rendre compte à quel point l'azote est "encagé". A titre d'exemple, quelques distances $Br^-...N(IV)$, calculées pour un certain nombre de positions particulières Pn (schéma c) de l'halogène par rapport à ce cation régulier sont réunies dans le tableau III,19. Ces valeurs peuvent donner une idée de positions théoriquement stables dans l'hypothèse d'une interaction $N^+...Br^-$, mais elles n'ont rien d'absolu à cause de la faible précision des rayons d'encombrement attribués aux atomes assimilés à des sphères rigides et neutres.



ION $\left[N(CH_3)_4\right]^+$

a - projection selon un axe $\bar{A}_4$
b - projection selon un axe A_3
c - approche de Br^- : quelques positions particulières

Br^- équidistant de ou en contact avec	Position du schéma c	$Br^-...N(IV)$ (Å)	$Br^-...C$ (Å)	N-C...Br^- (°)	Valeurs utilisées
3 H de 3 CH_3	P_1	4,20	3,95	89	liaisons (Å) C-N = 1,51 C-H = 1,0
2 H de 2 CH_3	P_2	4,40	3,90	98	
4 H de 2 CH_3	P_3	$4,05^+$ - 4,30	$3,40^\star$ - 3,65	104-106	rayons (Å) d'encombrement
2 H de 1 CH_3	P_4	$4,85^+$ - 5,15	$3,40^\star$ - 3,65	160-161	H = 1,1
3 H de 1 CH_3	P_5	$4,75^+$ - 5,15	$3,25^\star$ - 3,65	180	O = 1,4
1 H de 1 CH_3	P_6	5,15	3,85	142	C = 1,7
1 H de 1 CH_3	P_7	4,85	4,05	109	Br^- = 1,95

$\star$ dans l'hypothèse des sphères rigides, le brome repoussé par le carbone n'est plus en contact avec les hydrogènes et la distance Br...N est allongée : Br...C 3,65 Å

(1) Les distances C...O seraient inférieures de 0,55 Å environ.

Tableau III,19 : Distances théoriques $Br^-...N(IV)$ et $Br^-...C$ quand l'ion Br^- vient au contact d'une T.C. (tri)méthylée.

3-2 OBSERVATIONS

Dans nos structures, les distances Br^-...N(IV) sont toujours supérieures à 4,1 Å : cette limite d'approche entre l'anion et l'azote quaternaire est bien en accord avec les valeurs théoriques.

Rappelons les valeurs expérimentales des divers types de proximités C...Br^- inférieures à 4 Å (*) auxquelles s'ajoutent quelques proximités C...O (oxygène de molécule d'eau, ou de groupement carbonyle) plus faibles que 3,65 Å (Tableau III,20).

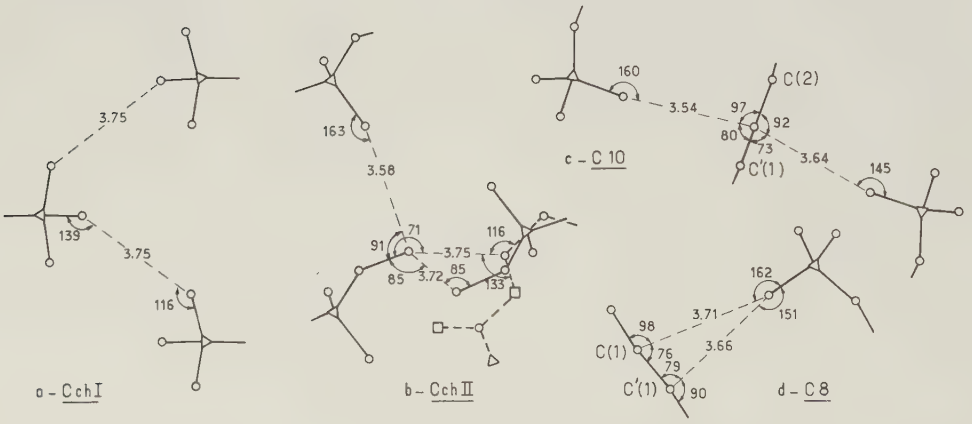
		C Méthylène	C Méthyle 1	C Méthyle 2	C Méthyle 3	Autre C	N(X)
C 4	C...Br		3,36* - 3,93 - 3,93	3,67* - 3,83	3,67* - 3,83		5
	C...O		-	-	-		-
C 6	C...Br	3,96	3,56*	3,88	3,84 - 3,96		4
	C...O		3,60				1
C 8	C...Br	3,92	3,82	3,95 - 3,97			3
	C...O		3,45				1
C 10	C...Br	3,86		3,89	3,91		2
	C...O			3,61			1
		C(3)	C(4)	C(5)	C(6)		
Cch I	C...Br	3,94	3,79 - 3,87 - 3,94	3,40	3,87		5
	C...O		3,04*	2,97*	3,17*		3
Cch II	C...Br	3,77		3,91 - 3,92	3,86		3
	C...O				3,42		1
Cch III	C...Br		3,88	3,95	3,68*	C(2) 3,91	3
	C...O		3,39		3,30		1
Cch IV	C...Br	3,68	3,83 - 3,89	3,93		C(12) 3,83	3
	C...O	3,11				C(13) 3,82	1
						C(14) 3,93	

Tableau III,20 : Proximités C...Br et C...O (en Å) dans les différentes T.C. et nombre N(X) de voisins au contact (* proximités du groupe A : voir le texte).

(*) Seules ont été retenues les proximités A...C telles que le contact A...H-C soit ou bien réalisé (carbones méthyléniques), ou bien très probable étant donné les angles N-C..A (carbones méthyles).

Radical et position par rapport à l'azote C	C'	C...C' (Å)	Structure	Schéma
$-CH_3$ α	$-CH_3$ α	3,90	Méthoniums	-
		3,75	Cch I	a
$-CH_3$ α	$-CH_3$ β	3,58*	Cch II	b
$-CH_3$ β	$-CH_3$ β	3,72	Cch II	b
$-CH_3$ β	CH_2 β	3,75	Cch II	b
$-CH_3$ α	CH_2 C(1)	3,54* 3,64*	C 10	c
		3,66	C 8	d
		3,64	C 6	-
CH_2 α	CH cycle	3,67	Cch III	-
		3,75		
CH cycle	CH cycle	3,54	Cch III	-
		3,82	Cch IV	-

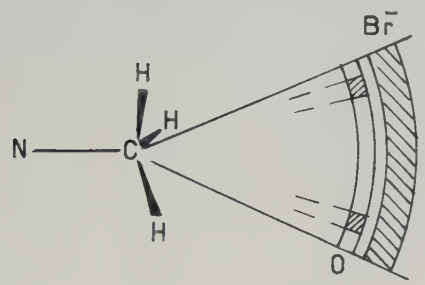
Tableau III,21 - Proximités C...C' entre T.C. et cations voisins
(* angle N-C...C de l'ordre de 145 - 165°)



Plus courtes proximités méthyle... méthyle et méthyle ... méthylène dans les méthoniums et les carbamoylcholines.

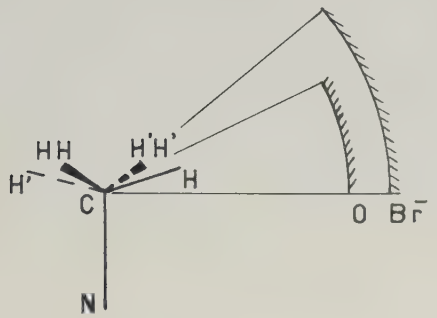
Les angles N-C..A et C-C..A ne sont pas répétés (voir tableaux III,2 et III,16) mais nous avons déjà remarqué qu'ils se répartissent avec les distances en deux groupes :

1° - Domaine 155°-180°



Il correspond aux positions P 4 et P 5 du tableau III,19. Les distances Cα...O varient de 2,97 à 3,17 Å et Cα...Br⁻ de 3,36 à 3,65 Å. Ce genre d'interaction se présente dans quatre structures : C 4, C 6, Cch I et Cch III (les distances C... A de ce groupe, très courtes, sont marquées d'un astérisque dans le tableau III,20). Le carbone est toujours celui d'un méthyle et il n'y a pas d'hydrogène entre C et Br⁻ ou O.

2° - Domaine 90°-130°



Les angles sont compris entre 90° et 115° pour N-C... O (Cα...O > 3,30 Å) et 90° et 130° pour N-C..Br⁻ et C-C..Br⁻ (C...Br⁻ > 3,80 Å).
Ces valeurs englobent des positions voisines de celles décrites par P 2, P 3, P 6 et P 7 (aucun exemple P 1). Elles correspondent à la présence soit d'un hydrogène méthylénique (position théorique connue) entre le carbone et Br⁻, soit de un ou deux hydrogènes méthyles entre le carbone et Br⁻ ou O.

Cch IV fait exception avec C...O = 3,11 Å : c'est un carbone méthylénique dont les deux hydrogènes sont en contact limite avec l'oxygène.

A ces proximités C...Br⁻ et C...O, nous joignons les proximités C...C' réunies dans le tableau III,21 qui est complété par les schémas a à d. Les angles calculés indiquent toujours une imbrications réelle ou probable des hydrogènes, surtout dans le cas des courtes distances C...C'. Ils rappellent d'ailleurs les deux dispositions I et II que nous venons de rencontrer, H remplaçant Br⁻ ou O : plusieurs fois l'angle N-C..C' est proche de 150°-160° et C..C'-C est compris entre 70° et 100° (schémas b, c et d) mais le plus souvent les angles N-C..C' et C..C'-N ont pour limites 85° et 140° (schémas a et b).

3-3 INTERPRETATION

Il y a donc toujours un obstacle, carbone ou hydrogène(s), à toute interaction directe de nature coulombienne entre l'azote quaternaire à caractère positif et les atomes à caractère négatif (anions Br⁻ ou oxygène carbonyle du groupement carbamate).

Mais si on admet avec la chimie théorique (*) qu'une fraction de la charge positive de l'azote s'est partagée entre les substituants, une telle interaction peut s'établir entre eux et le brome ou l'oxygène.

Ce phénomène de migration partielle de charge est moins prononcé dans les ions ammoniums quaternaires substitués que dans l'ion $[NH_4]^+$ (**), sans devenir pour autant négligeable : l'étude en R.M.N. des cristaux d'halogénures de tétraméthylammonium montre que les " barrières de potentiel d'empêchement à la réorientation du cation ont pu être interprétées en première approximation en utilisant un modèle purement électrostatique, la charge du cation étant largement distribuée" (Dufourcq, 1970). Cette énergie de barrière qui serait due à une interaction coulombienne entre anions halogène et méthyles à caractère positif empêche la formation d'ions tournants aux températures ordinaires; mais "aux temperatures croissantes se manifestent d'abord le mouvement de réorientation des groupements méthyles autour de leurs axes puis, après un palier intermédiaire le mouvement de réorientation quasi-isotrope du cation".

Dans nos structures ou les cations avec leur longue chaîne sont moins symétriques que $[N(CH_3)_4]^+$ ou $[NH_4]^+$, nous retiendrons seulement l'aspect qualitatif de cette migration de charge.

Les carbones β des chaînes ou des T.C. encombrées en bénéficient effectivement moins. Les rares proximités $C\beta \ldots Br^-$ seraient plutôt dues à l'encombrement croissant des substituants de N(IV) gênant l'approche du groupement tétraméthylène-ammonium.

La migration partielle de charge confère aux carbones α un certain caractère positif $+\delta$: leurs hydrogènes deviendraient alors plus aptes à entrer en relation avec des atomes électronégatifs. Cela expliquerait le fait qu'un méthyle présente simultanément une interaction de type I et deux ou trois interactions de type II (C 4 et Cch I).

En général, les quatre groupements en α ne jouent pas des rôles équivalents : le nombre de leurs contacts varie de 0 à 4. On incline à penser que la charge positive peut être partiellement drainée vers les contacts les plus électronégatifs.

REMARQUE : le cas de la plus courte distance $C\alpha \ldots Br^-$ (3,36 Å dans C 4) indique soit une déformation des groupements en présence, soit une interaction plus forte que les autres : on peut se demander alors s'il n'y aurait pas un phénomène rappelant un "transfert de charge partiel", l'halogène étant donneur d'une fraction d'électron et le carbone ($+\delta$) accepteur (à condition qu'il y ait recouvrement partiel de deux de leurs orbitales électroniques : la géométrie de l'ensemble $N\text{-}CH_3 \ldots Br^-$ pourrait s'y prêter).

(*) Electro-négativité, calculs de répartition de charge

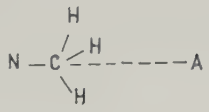
(**) Qualitativement, l'effet de drainage des électrons vers l'azote, qui est le plus intense pour les liaisons N-H, diminue nettement dans les liaisons $N\text{-}CH_2$: la différence entre les valeurs pour N-H et $N\text{-}CH_3$ est environ cinq fois supérieure à celle relative au couple $N\text{-}CH_3$ et $N\text{-}C_2H_5$.

Il n'y a pas de rapprochement anormal entre deux carbones α susceptibles d'être simultanément positifs (Cα...C'α = 3,75 Å). Des distances plus courtes (3,54 Å dans C 10) concernent des carbones dont un seul aurait un caractère positif. Nous pensons que les arrangements moléculaires imposent une telle compacité locale, comme cela s'observe dans les structures à groupements hydrocarbonés.

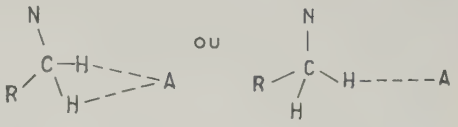
3-4 EN RESUME

Les différents groupements ammoniums quaternaires substitués présentent une analogie de comportement : méthyles et méthylènes en α de l'azote paraissent former avec les atomes à caractère électronégatif (brome, oxygène) des interactions schématisées par les dispositions I et II (bien que les hydrogènes des méthyles n'aient pas été localisés).

I : méthyles



II : méthyles ou méthylènes



Ces interactions peuvent s'expliquer selon la chimie théorique par une migration partielle de la charge de l'azote vers les carbones α, d'où une "activation" possible de leurs hydrogènes. Suivant l'environnement, certains de ces groupes peuvent être "polarisés" préférentiellement. La nature des interactions paraît du type électrostatique, mais les plus courtes proximités de type I font penser à un phénomène du genre transfert de charge.

Ces interactions caractérisent les têtes cationiques. Elles assurent, avec les liaisons hydrogène et concurremment aux autres forces dites de dispersion, la cohésion cristalline de ces structures ioniques.

Nous pensons qu'elles persistent partiellement en solution, par exemple dans le milieu biologique : c'est pourqoi nous nous sommes permis dans la IV° partie de ce travail d'envisager la fixation de ces groupements polaires sur les récepteurs cholinergiques et d'avancer à ce sujet deux hypothèses.

QUATRIEME PARTIE

CHOLINERGIQUES ET RECEPTEURS

HYPOTHESES DE FIXATION DU GROUPEMENT AMMONIUM QUATERNAIRE SUBSTITUE

On admet que la dépolarisation membranaire au cours de la transmission de l'influx nerveux résulte de la formation de "complexes" entre la substance et certains constituants des parois cellulaires, les récepteurs. Nous nous limiterons à ce stade de l'action des cholinergiques sans évoquer les théories cinétiques de l'action des médicaments (1) (*) qui entraîneraient des développements hors de notre propos.

Les méthoniums et la carbamoylcholine interrompent ou inhibent d'emblée cette transmission en interférant à divers niveaux synaptiques avec certains récepteurs. Ceux-ci sont très mal connus. On a donc comparé les substances cholinergiques et cherché parmi leurs caractéristiques, celles susceptibles d'être rattachées à leur activité (et par conséquent à la structure des récepteurs). Nous verrons ce que nos résultats cristallographiques relatifs au groupement ammonium quaternaire substitué peuvent apporter à ce sujet.

1 - MEMBRANES ET RECEPTEURS

Rappelons brièvement quelques faits acquis.

Les récepteurs cholinergiques R font partie des membranes synaptiques, comme d'ailleurs l'acétylcholinestérase. Récepteurs et enzyme semblent distincts, certaines propriétés in

(*) Les nombres entre parenthèses renvoient à la bibliographie de la quatrième partie.

vivo étant comparables (2,3) et d'autres différentes (4,5). L'extraction de l'enzyme a été réalisée sans altération de ses propriétés hydrolysantes; celle de récepteurs cholinergiques est en bonne voie au laboratoire de J.P.Changeux.On pense qu'il s'agit, comme dans le cas de l'acétylcholinestérase, de protéines situées dans la membrane ou à sa surface. La structure de chaque type de membrane est assez mal connue : on admet que les parois cellulaires sont constituées d'une couche de lipides (dont des phospholipides) prise entre deux couches de protéines : le tout a une épaisseur de 80 Å environ. On ignore la constitution exacte de ces molécules, et comment elles sont juxtaposées ou liées. Cependant elles ne formeraient pas une enveloppe continue : l'existence de canaux et de pores nécessaires aux échanges transmembranaires a été mise en évidence dans les membranes nucléaires (6,7) et neurales (8,9). Pour celles qui sont excitables électriquement, la présence de canaux sélectifs ($Na^+ > K^+ > Rb^+$) contrôlés par des passages non sélectifs, a été postulée (10).Lors de la transmission de l'influx nerveux, l'équilibre entre la diffusion transmembranaire permanente des ions K^+ et Na^+ et leur redistribution par la "pompe d'échange"est momentanément rompu; la perméabilité de la membrane s'accroît à la suite d'une probable modification de sa structure, soit chimique, soit conformationnelle (11, 12, 13), (soit même les deux), avec éventuellement des transitions allostériques comme dans les enzymes de régulation (14), et le potentiel membranaire est inversé. Parmi diverses causes possibles, on a envisagé le déplacement des ions calcium obstruant vers l'extérieur les pores de sodium (15), déplacement lié éventuellement à une variation du pH due aux ions hydrogènes (16), l'ouverture de nouveaux canaux de passage, le déclenchement ou l'accélération de processus chimiques tels que l'hydrolyse enzymatique de certains phospholipides (17).

Quoiqu'il en soit, l'acétylcholine (Ach) et les substances dépolarisantes (cholinomimétiques) sont à l'origine de la perturbation de la perméabilité qui suit leur interaction avec les récepteurs cholinergiques. Quant aux cholinolytiques, ils empêchent cette dépolarisation ou bien la repolarisation.

L'effet sélectif de nombreuses substances cholinergiques indique que les jonctions synaptiques, déjà différenciées par leur localisation et leur histologie, le sont également par leur structure moléculaire. On a désigné par récepteurs nicotiniques les molécules réceptrices des ganglions (sensibles à la nicotine) et par récepteurs muscariniques celles des terminaisons parasympathiques périphériques(sensibles à la muscarine), les récepteurs des jonctions neuromusculaires des plaques motrices se rattachant à la première catégorie. En fait, il s'agirait de "familles" de récepteurs à l'intérieur desquelles se manifestent des sous-groupes.

Nous présenterons maintenant ce que l'examen comparé des substances cholinergiques a suggéré pour leur structure schématique, du moins pour quelques unes de leurs caractéristiques.

2 - SUBSTANCES MUSCARINIQUES ET NICOTINIQUES

Plusieurs composés comme l'acétylcholine, la muscarone, la pilocarpine...ont des propriétés à la fois muscariniques et nicotiniques. D'autres sont soit muscariniques (acétyl-β-méthylcholine, F 2581...) ou anti-muscariniques (atropine...), soit nicotiniques (alkyltriméthylammoniums, acétyl-α-méthylcholine...) ou anti-nicotiniques (méthoniums C5 et C6, β-érythroïdine...).

Un tel comportement s'explique si on admet que les substances du groupe nicotinique par exemple possèdent en commun quelques caractéristiques structurales, complémentaires de celles des récepteurs nicotiniques correspondants au moment de la formation du complexe. On peut imaginer que tous ces récepteurs ne sont pas identiques dans leur structure globale mais seulement en quelques zones précises, ou bien qu'ils ont même structure mais qu'ils sont étroitement associés aux molécules voisines dont la nature varierait suivant les synapses ganglionnaires. Dans chaque cas, la zone d'interaction, ou site, se trouverait dans un environnement différent qui autorise toujours son accès à l'acétylcholine mais qui joue un rôle plus sélectif vis-à-vis des autres composés. L'ensemble reste très imprécis.

On a donc comparé les substances cholinergiques (*).

2-1 Facteurs d'activité

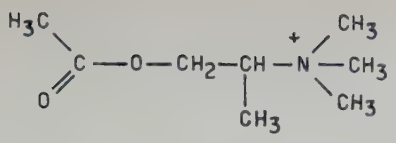
La structure chimique vient en premier lieu. Chaque substance a une distribution électronique donnée. Il a été souligné que la presque totalité des cholinergiques possède un pôle positif qui est le plus souvent un groupement ammonium quaternaire substitué : nous l'avons étudié plus particulièrement dans nos structures cristallines (III,3). On rencontre aussi des atomes d'azote ternaire (susceptible de devenir quaternaire en milieu biologique) ou encore des atomes de soufre chargé.

Certains agents nicotiniques contiennent également des centres nucléophiles (oxygène carbonyle, azote ternaire, cycle benzénique) et beaucoup de produits muscariniques possèdent un oxygène ester peu éloigné du groupement quaternaire. Mais ces atomes ne semblent pas disposés au hasard.

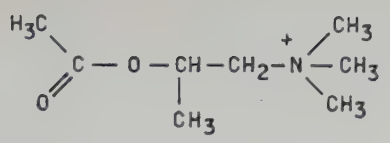
La stéréospécificité des cholinergiques montre en effet l'importance de la distribution spatiale de certains atomes qui peuvent former un ensemble de points d'ancrage de la substance sur le récepteur, ensemble qui guide l'orientation du cation et favorise la formation du complexe. Elle doit aussi être liée à la conformation du récepteur, que ce soit celle du site, de son environnement ou de son accès.

Ces deux facteurs sont mis en évidence par les expériences pharmacodynamiques et nous en donnerons quelques exemples au paragraphe 2-3.

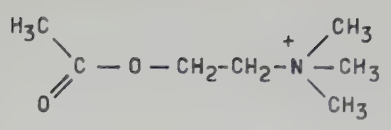
(*) Nous avons regroupé un certain nombre de formules page 145.



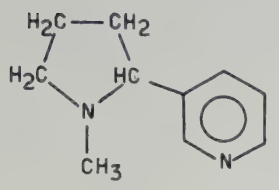
Acétyl-α-méthylcholine (N)



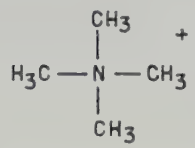
Acétyl-β-méthylcholine (M)



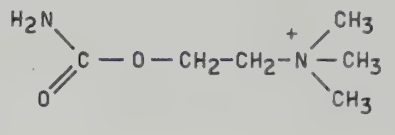
Acétylcholine (M,N)



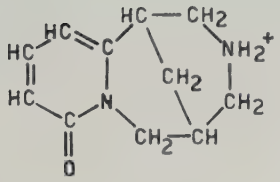
Nicotine (N)



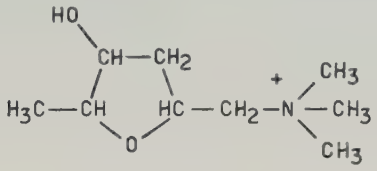
Tétraméthylammonium (N)
(et alkyltriméthylammoniums)



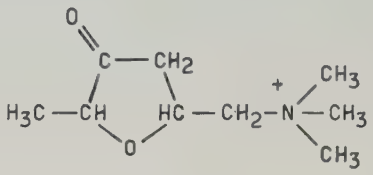
Carbamoylcholine (M,N)



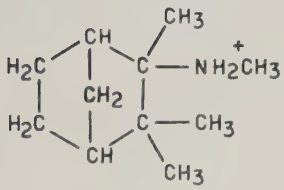
Cytisine (N)



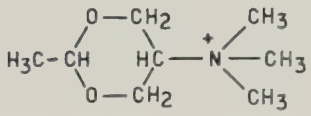
Muscarine (M)



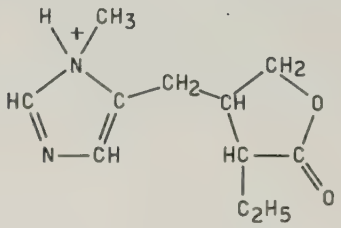
Muscarone (M,N)



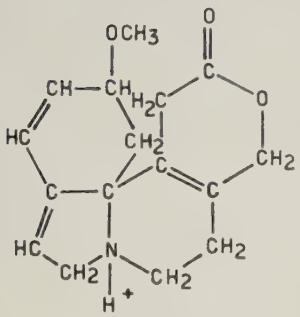
Mécamylamine (N-)



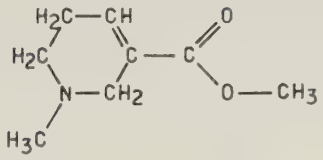
F 2581 (M)



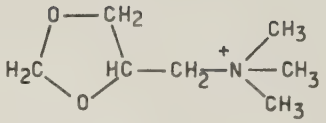
Pilocarpine (M,N)



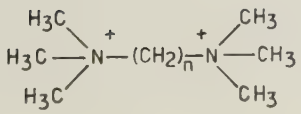
β-érythroïdine (N-)



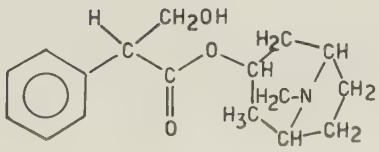
Arécoline (M)



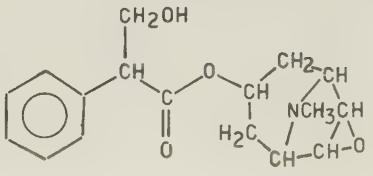
Oxapropanium ou F 2249 (M,N)



Méthoniums (N-)



Atropine (M-)



Scopolamine (M-)

M: muscarinique _ N: nicotinique _ M-: anti-muscarinique _ N-: anti-nicotinique

Les conformations actives sont plus délicates à déterminer.

L'analyse conformationnelle décrit les formes stables à l'état isolé. L'analyse radiocristallographique révèle pour sa part les conformations cristallines dans un environnement compact : un certain nombre de structures de cholinergiques a été déterminé à l'état solide (voir annexe bibliographique). Pour les molécules rigides ou semi-rigides, les résultats de ces méthodes peuvent rester valables en milieu biologique. Mais lorsque le nombre de degrés de liberté croît dans la molécule, le nombre de formes possibles augmente comme le montrent les deux méthodes précédentes. Ces conditions, jointes à la variété des constitutions chimiques et des effets cholinergiques, empêchent de définir une silhouette moléculaire unique, active à tous les niveaux. On en revient à l'idée de quelques atomes "liants", disposés d'une manière semblable dans diverses molécules, tandis que la conformation de chacune d'elles serait fonction de la conformation générale ou locale du récepteur.

Le cas du médiateur est évidemment le plus discuté.

2-2 Récepteurs et acétylcholine

Le médiateur a la possibilité de former des complexes Ach~R à chaque niveau synaptique et de s'adapter, grâce à sa déformabilité, à la conformation de chaque groupe de sites si c'est nécessaire.

- Constitution chimique et électronique

- Les propriétés physico-chimiques du cation Ach peuvent être modifiées par diverses substitutions : on note des variations de l'activité nicotinique et muscarinique (18). Nous retiendrons celles résultant de changements au niveau du groupement triméthylammonium : deux méthyles au moins semblent nécessaires à l'action cholinergique qui décroît brusquement dès que la tête cationique comporte deux éthyles. On constate de même un net affaiblissement quand un seul méthyle est remplacé par un hydrogène (beaucoup plus petit) ou par un radical acétoxyéthyle (beaucoup plus gros) qui provoque un déséquilibre stérique dans la T.C.

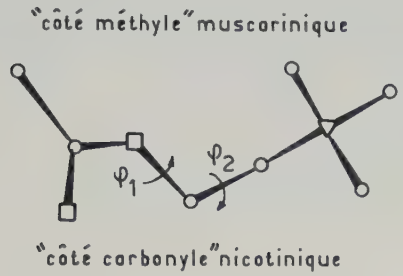
La répartition électronique a été calculée partiellement pour le cation isolé (19,20) mais les résultats mentionnés ne concernent pas le groupement triméthylammonium qui nous intéresse tout spécialement.

- Interactions

L'interaction coulombienne du groupement triméthylammonium avec un site anionique ne fait pas de doute. La fixation de l'Ach sur un récepteur ferait en outre intervenir un ou deux autres atomes du cation. Les oxygènes ester et carbonyle sont donneurs d'électrons, donc nucléophiles : chacun pourrait former une liaison avec un groupement approprié de R. Mais alors que l'oxygène carbonyle serait lié à l'effet nicotinique, l'oxygène ester serait lié à l'effet muscarinique (21). L'oxygène concerné serait susceptible de participer à une liaison hydrogène avec le le récepteur (22) ou même de fixer un proton cèdé par la protéine réceptrice activée (23). Il n'est pas exclu que le méthyle du groupement acétyle ait également un rôle.

- Conformations

Le groupement $\left[CH_2\text{-}N(CH_3)_3\right]^+$ est peu déformable mais le reste du cation Ach est flexible. L'hypothèse des conformations "transoïde", active sur les récepteurs muscariniques, et "cissoïde", active sur les récepteurs nicotiniques (24), ne semble pas avoir été vérifiée par les expériences. Après étude des structures cristallines de plusieurs substances cholinergiques, dont le bromure d'Ach, Chothia propose une conformation pseudo-cyclique de ces cations telle que l'activité nicotinique soit le fait du "côté carbonyle" ($\varphi_1 \simeq 180°$, $\varphi_2 \simeq +75°$) et l'activité muscarinique le fait du "côté méthyle" ($\varphi_1 \simeq 180° \pm 35°$, $\varphi_2 \simeq 60° - 120°$) (25) où se trouve d'ailleurs l'oxygène ester.



Nous remarquerons la latitude de déformation dans ce cas.

Ce type de conformation pseudo-cyclique est stable à l'état solide, et elle existe dans des cations semi-rigides. Cependant, la structure du chlorure d'Ach (26) et nos résultats relatifs au radical carbamoylcholine (III, 2, 2) montrent qu'il existe d'autres conformations cristallines.

De son côté Shefter fait des réserves quant à un modèle unique "en raison de la multiplicité probable des modes de fixation sur les récepteurs" (27).

La discussion reste ouverte.

2-3 Exemples d'influence de la structure chimique et de la stéréoisomérie

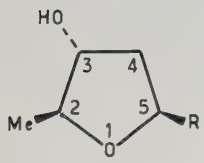
Nous citerons ici deux exemples classiques :

La muscarine est surtout parasympathomimétique alors que la muscarone résultant du remplacement de la fonction alcool secondaire par la fonction cétone est à la fois nicotinique et muscarinique. Leurs divers stéréoisomères ont une activité plus ou moins variable; la L(+)-Muscarine est un agoniste puissant des récepteurs muscariniques; la DL-Muscarine est environ deux fois moins efficace et les autres isomères (D(-)-, L(+)nor-, DL-épi-, DL-allo- et DL-épiallo Muscarine) sont pratiquement inactifs (28). Au contraire, les isomères DL-, D(-)- et DL-allo-Muscarone ont des effets comparables (29, 30). Dans chaque stéréoisomère, le groupement méthylène-triméthylammonium a deux degrés de liberté par rotation partielle autour des liaisons $CH\text{-}CH_2$ et $CH_2\text{-}N(IV)$.

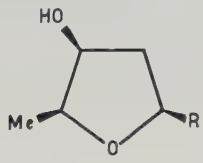
La suppression du radical "méthyl-2" dans la muscarine donne un composé (formule c) dont l'activité est diminuée de 350 fois pour l'isomère cis et de 100 fois pour l'isomère

trans (chat). Ce méthyle favoriserait donc l'effet muscarinique.

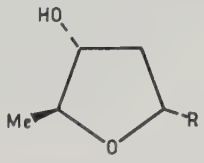
Les dérivés méthylés de l'Ach ont aussi des effets muscariniques variables (chat) suivant la position α ou β du groupement méthyle par rapport à l'azote quaternaire (30) : la L(+)-acétyl-β-méthylcholine est aussi active que le médiateur, son isomère DL l'est un peu plus, mais l'isomère D(-) l'est environ 200 fois moins; de son côté, la D(+)-acétyl-α-méthylcholine est 25 à 30 fois moins puissante que l'Ach tandis que l'activité est divisée par 50 pour l'isomère DL et 250 pour l'isomère L(-).



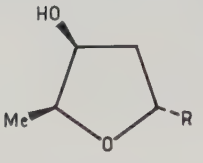
L(+)-M
(2S, 3R, 5S)



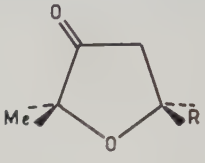
épi-M
(2S, 3S, 5S)



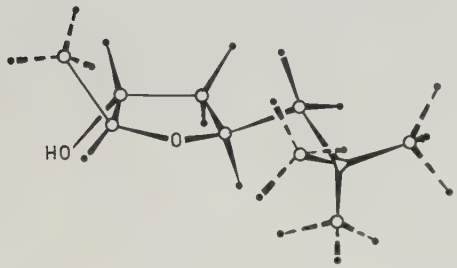
allo-M
(2S, 3R, 5R)



épiallo-M
(2S, 3S, 5R)



b - Muscarone

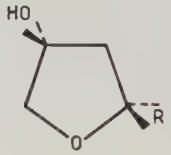


a - Muscarine

- divers stéréoisomères
- conformation cristalline (iodure - Jellinek, 1957)

Me = CH_3

R = CH_2-$N(CH_3)_3^+$



c - hydroxy 3-triméthyl ammonium méthyl 5-tétrahydrofurane

2-4 Le groupement ammonium quaternaire substitué

Les substituants de ce groupement sont relativement peu variés.

- Le plus fréquent est le groupement triméthylammonium $[-N(CH_3)_3]^+$ quand l'azote est extérieur à un cycle. Ce radical est souvent associé à une action cholinomimétique (agoniste), la substance dépolarisant la membrane. Citons les alkyltriméthylammoniums (premiers termes) dont le tétraméthylammonium, de nombreux dérivés de la choline, de l'Ach, de la muscarine, etc...; un excès d'agoniste aboutit par dépolarisation persistante au blocage de la synapse. Mais celui-ci est aussi réalisé par les antagonistes compétitifs (★) de l'Ach comme les méthoniums ganglioplégiques, les termes supérieurs des alkyltriméthylammoniums..., ou non compétitifs (★) comme les biphénylethers. Il faut noter que les cations ayant deux groupements $[-N(CH_3)_3]^+$ reliés par une

(★) Un antagoniste compétitif se fixe sur les mêmes sites que les agonistes (affinité), sans dépolariser la membrane (inefficacité).
Un antagoniste non compétitif annule indirectement l'efficacité des agonistes en se fixant sur des sites supposés différents (ou partiellement différents) de ceux de l'Ach.

chaîne (non rigide de préférence) sont, suivant le nombre de chaînons intermédiaires, des inhibiteurs ganglionnaires ou neuromusculaires.

- Le groupement triéthylammonium $\left[-N(C_2H_5)_3\right]^+$ se retrouve dans les antagonistes (généralement compétitifs) de l'Ach, comme le tétraéthylammonium, l'Ach triéthylée, les ammoniums quaternaires ganglioplégiques, des polyoniums paralysants.

- Le passage progressif du groupement $\left[-N(CH_3)_3\right]^+$ au groupement $\left[-N(C_2H_5)_3\right]^+$ entraîne la transformation de beaucoup d'agonistes en agonistes partiels, puis en antagonistes. Par exemple, l'Ach triéthylée aurait une action nicotinique paralysante (31). De son côté le décaméthonium, paralysant neuromusculaire cholinomimétique, voit son activité décroître (32) et donne un composé cholinolytique non dépolarisant (33). Dans le cas de la carbamoylcholine, les effets curarisants diminuent nettement, de même que le caractère parasympathomimétique; par contre, chez certaines espèces la paralysie musculaire par dépolarisation (type C 10) devient non dépolarisante (type d-tubocurarine)(34). La modification concerne parfois le niveau synaptique: l'hexaméthonium devient moins ganglioplégique tandis que son effet paralysant sur le muscle strié se renforce (35).

- L'azote quaternaire peut porter des hydrogènes, mais avec le radical $\left[-NH_3\right]^+$, le cation est inactif. On rencontre par contre un certain nombre de substances actives avec les groupements $\left[-NH_2CH_3\right]^+$ et $\left[-NH(CH_3)_2\right]^+$ par exemple et même $\left[\geq NHCH_3\right]^+$ ou $\left[\geq N-H\right]^+$ si l'azote fait partie d'un ou de deux cycles. Il arrive que des composés soient administrés sous forme d'amines (qui franchissent mieux les barrières digestives) ; on admet que dans l'organisme elles fixent un ion hydrogène sur l'azote ternaire : la nicotine agirait ainsi à 70% sous forme protonée.

Le groupement ammonium quaternaire sous ces diverses formes apparaît comme un facteur important de l'activité cholinergique. Il est même seul en cause dans le tétraméthylammonium (muscarinique et surtout nicotinique) et il confère des propriétés intéressantes à bien des hydrocarbures (alkyles, aryles ou alkaryles) sur lesquels il se fixe. La diversité des substitutions indiquerait que la charge positive joue un rôle essentiel. Mais si on remplace $\left[-N(CH_3)_3\right]^+$ par $\left[-P(CH_3)_3\right]^+$ ou $\left[-As(CH_3)_3\right]^+$ dans l'Ach, l'activité de l'isologue obtenu est affaiblie à peu près comme lors du remplacement d'un ou de deux méthyles par des hydrogènes dans la T.C. azotée (36). La conservation de la charge positive ne suffit donc pas à l'activité optimale : il faut y ajouter la présence de deux méthyles à une distance donnée (écartement $C \ldots C \simeq 2,45$ Å). Des constations analogues ont été faites avec d'autres composés. C'est donc bien une question de groupement-ammonium-quaternaire-substitué, qui réalise le meilleur ensemble pour une bonne interaction avec le récepteur approprié.

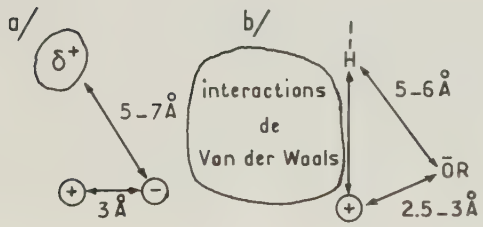
3 - HYPOTHESES ADMISES POUR LES SITES DES RECEPTEURS MUSCARINIQUES ET NICOTINIQUES (R.M. et R.N.)

Dans l'hypothèse de la formation d'un complexe, la substance cholinergique se fixe sur le récepteur en quelques zones favorables, les sites.

Après les observations que nous venons de rappeler au sujet du groupement ammonium quaternaire, l'existence d'un "site anionique", complémentaire du groupement et capable d'interagir avec lui grâce à des forces coulombiennes, paraît logique et justifiée. Ce site, présent dans les deux sortes de récepteurs (R.M. et R.N.), contiendrait au moins un radical à caractère négatif peut-être phosphate ou carboxyle.

On a d'autre part étendu aux récepteurs cholinergiques les hypothèses avancées pour les AchE : ce type d'enzyme qui hydrolyse l'Ach et de nombreux composés apparentés, possèderait à une distance convenable du site anionique un "site estérasique" : celui-ci fixe vraisemblablement le cation au niveau du groupement $RCOO^-$, de façon à provoquer la rupture de la liaison ester en présence d'eau. Il lui correspondrait dans les R.M., et peut-être les R.N., un site capable d'échanger seulement des liaisons hydrophobes (37) puisque le cation complexé avec le récepteur ne subit aucune lyse. Comme beaucoup de substances nicotiniques ne contiennent pas d'atomes susceptibles de former de telles liaisons, il faut admettre que l'interaction avec le site anionique suffit à déclencher l'excitation ganglionnaire.

La disposition relative de ces sites n'est guère évidente. L'examen des substances agonistes, antagonistes ou inactives (stéréoisomères) a conduit plusieurs auteurs à des schémas matérialisant leurs écartements. L'exemple suivant concerne les récepteurs muscariniques selon Beckett (a-38) et légèrement modifié par Bebbington, (b-38 bis). Belleau a proposé un modèle plus général (39). Se basant sur la variation des propriétés de certains cholinergiques (alkyltriméthylammoniums) en relation avec leur encombrement croissant, il suppose l'existence de trois "compartiments" juxtaposés : A, contenant le site anionique, B et C plus ou moins polaires suivant les récepteurs; A, B et C seraient peut-être des portions de chaînes protéiniques. La fixation d'une substance en A seulement provoquerait l'excitation nicotinique; l'occupation de A et de B se traduirait par une action muscarinique ou un blocage nicotinique suivant la synapse. Enfin le blocage muscarinique résulterait de l'occupation des trois compartiments.

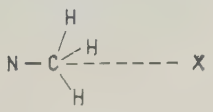


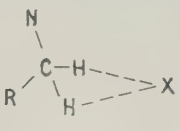
Nous envisagerons seulement la fixation sur les sites anioniques auxquels notre étude cristallographique est plus particulièrement liée.

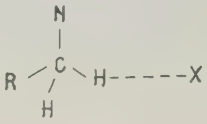
4 - SITES ANIONIQUES ET HYPOTHESES DE FIXATION DES GROUPEMENTS AMMONIUMS QUATERNAIRES SUBSTITUES

La fixation d'une substance sur son récepteur fait intervenir l'attraction coulombienne entre un groupement ammonium quaternaire et un site anionique. Face à cette zone imprécise, on a très souvent considéré l'atome d'azote affecté de toute la charge positive en supposant une interaction directe N^+... site anionique : l'écriture du radical sous la forme condensée $-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$ ou même $-CH_2-\overset{+}{N}Me_3$ dégage fictivement l'atome central et ne donne aucune idée de la structure tridimensionnelle réelle de l'ensemble, dans laquelle l'azote est masqué. Or, les expériences ont prouvé que les substituants ont un rôle dans l'interaction avec le récepteur : deux méthyles sont nécessaires pour conserver l'action excitante des substances à T.C. normalement triméthylée. Quant aux cations portant le groupement triéthylé, ce sont des inhibiteurs. On ne peut pas parler de coïncidence fortuite.

Dans les structures cristallines que nous avons déterminées ou examinées, les halogènes miment plus ou moins bien les sites anioniques (des groupements phosphate ou carboxylique auraient été préférables). En aucun cas, l'azote quaternaire tétrasubstitué par des carbones n'est en relation directe avec les anions environnants : ce sont toujours ses substituants méthyles, méthylènes ou éthyles qui sont les plus proches des centres négatifs avec lesquels ils forment des contacts parfois très étroits ($C...X^-$ de l'ordre de 3,5 - 3,6 Å) et dont nous redonnons ici les schémas.







Nous avons supposé que les groupements en α de l'azote ont un caractère positif (que cette seule étude ne permet pas de chiffrer) dans les cristaux. L'environnement des T.C. dans le milieu biologique est différent mais des radicaux à caractère négatif, de natures très diverses, fixés sur une macromolécule, peuvent remplacer les anions. Les mêmes forces qui font que l'on peut considérer le cristal comme un auto-complexe seraient employées pour constituer le complexe R ~ cation.

Hypothèses de fixation

Nous avons considéré surtout les substances nicotiniques auxquelles se rattachent les méthoniums ganglioplégiques et curarisants.

Le plus simple excitant ganglionnaire est le tétraméthylammonium dont certains méthyles viennent évidemment en contact avec le site anionique. Deux CH_3 sont sûrement actifs. L'énergie de liaison $\left[N(CH_3)_4\right]^+$ sur des cholinestérases a été évaluée à 3,6 Kcal/mole (40) et celle de chacun des deux premiers méthyles à 1,3 Kcal/groupement (41). Cette quantité représenterait la contribution des forces hydrophobes (adsoption, sur la surface membranaire, du cation venant de la phase aqueuse) et de Van der Waals (42). Nous pensons que cette énergie de liaison peut

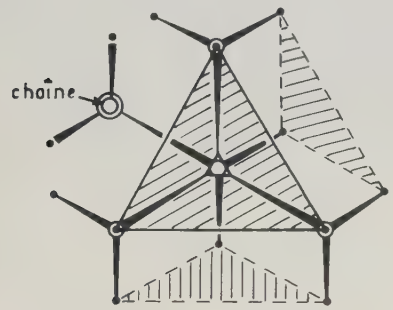
s'expliquer aussi bien en faisant appel à des forces d'origine coulombienne entre méthyle(s)partiellement chargé(s) et site anionique (43).

Ceci est basé sur le comportement des groupements $-CH_3$ en milieu cristallin face aux anions halogène (III,1,3 et III,2,3) ou aux oxygènes carbonyle (III,2,3), dont l'allure schématique vient d'être évoquée plus haut.

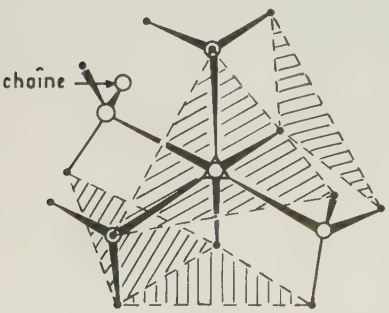
Nous avons donc envisagé deux hypothèses de fixation sur le site anionique en tenant compte de nos résultats.

Premier mode

Soit une T.C. triméthylée liée à un chaînon $-CH_2-CH_2-$. L'ensemble se montre assez rigide dans les structures cristallines (configuration de type staggered des liaisons N-C (méthyles) et Cα-Cβ; c'est aussi la configuration la plus stable pour les méthyles par rapport à l'azote). Il est visible sur la figure ci-contre que la T.C. présente trois faces identiques. Prises trois à trois, les liaisons Cα-Hα parallèles (distances C...C et H...H de 2,45 Å) constituent en quelque sorte un tripode dans lequel chaque hydrogène serait "activé" par suite du caractère positif du carbone qui le porte.



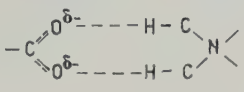
La rotation autour des liaisons $N-CH_3$ et CH_2-CH_2 est moins limitée que celle autour de la liaison $N-CH_2$. Une torsion de 30° suffit pour amener un des hydrogènes de Cβ à former un triangle avec un hydrogène méthyle et un hydrogène du méthylène α. Cette figure Hβ Hα Hα est certes moins régulière que la précédente avec les "hydrogènes α" mais cette dernière est rapidement déformée par la rotation d'un méthyle, même si elle est faible.



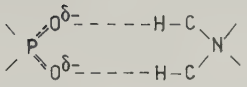
En d'autres termes, il existe au moins un tripode de trois liaisons Cα-Hα ou de deux liaisons Cα-Hα et d'une liaison Cβ-Hβ, tel que le triangle formé par les hydrogènes ne soit

pas forcément équilatéral (distances H...H $\neq$ 2,45 Å). Il est admissible que deux de ces atomes soient impliqués dans une relation de nature électrostatique avec le site anionique tandis que le troisième hydrogène, ou le groupement qui le porte, a seulement un rôle stérique.

Il est permis de supposer par exemple que ces deux atomes H, distants de 2,5 à 2,8 Å, viennent en face d'un groupement carboxylique ionisé du récepteur, dont les oxygènes sont écartés de 2,5 Å. Etant donné la résonance existant dans ce radical, il y aurait deux liaisons équivalentes O...H assurant la fixation du groupement ammonium sur le site anionique.



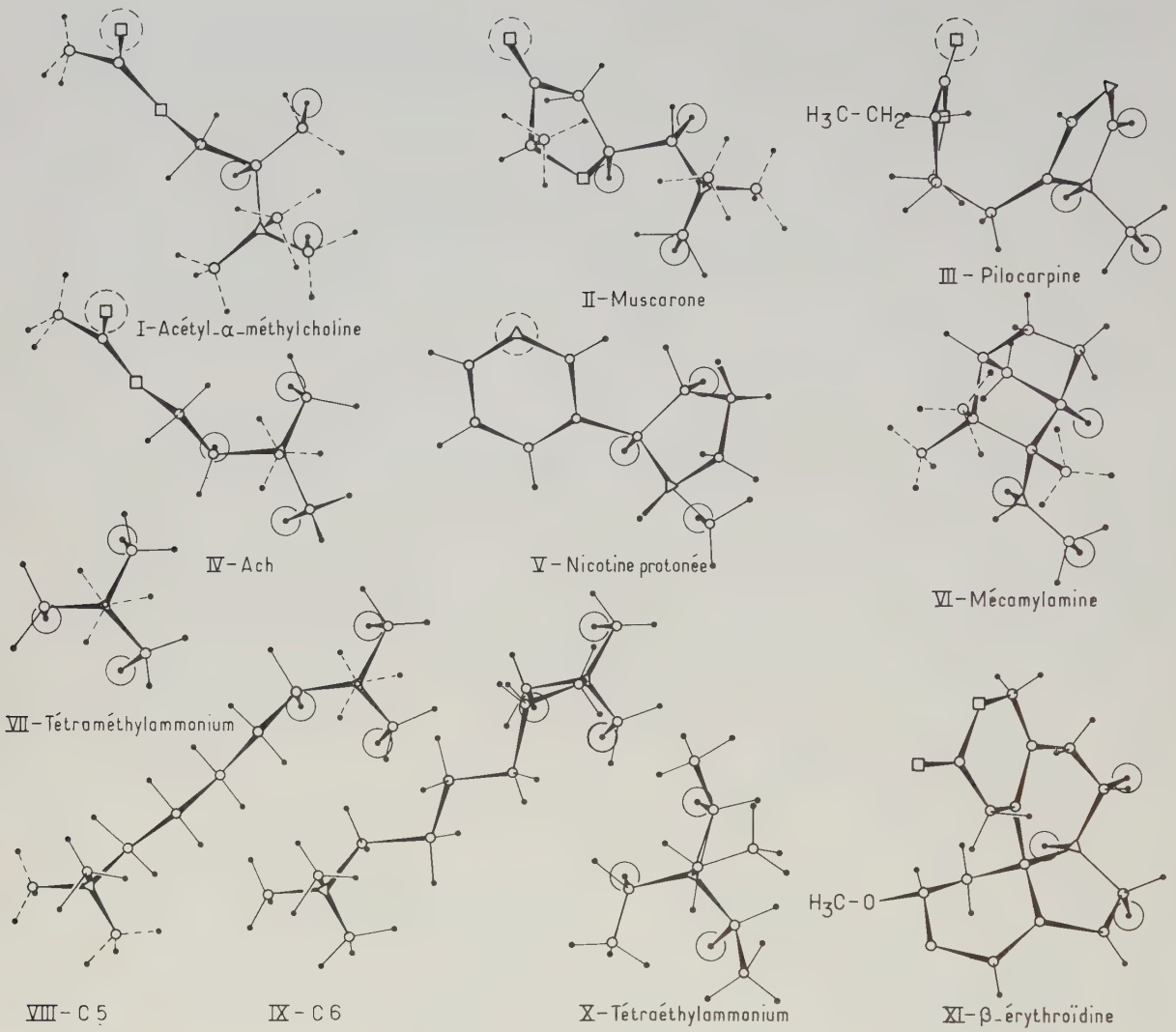
Un schéma analogue avec un groupement phosphate $[R_2PO_4]^-$ n'est pas exclu, les oxygènes "libres" étant distants de 2,4 Å environ et porteurs d'une fraction de charge négative.



Extension de cette hypothèse aux composés non triméthylés

L'azote quaternaire est diversement substitué dans les agonistes et antagonistes cholinergiques. Nous avons essayé par curiosité d'étendre cette hypothèse de tripode hydrogéné à un certain nombre de cations, dans lesquels deux Hα et un Hβ formeraient un triangle de dimensions assez constantes, sans que les liaisons C-H soient trop divergentes. Une série de modèles moléculaires éclatés à été réalisée à l'échelle 10^8 avec les "Beevers molecular models". Nous avons tenu compte de l'encombrement réel des atomes (en particulier des hydrogènes) dans les déformations des squelettes non rigides; cependant les conformations préférentielles connues (cristallines) des substituants de l'azote quaternaire au-delà des carbones β n'ont pas été considérées, car la conformation de la zone positive ou "tête cationique" est souvent indépendante de celle du reste du cation ou lui est peu liée.

Nous avons retrouvé aussi bien pour les agonistes que pour les antagonistes examinés (substances surtout nicotiniques) un schéma triangulaire commun à diverses T.C. Quelques-uns de ces cations sont représentés en projection (voir figures) et montrent essentiellement les tripodes semblables.



PROJECTION DE QUELQUES CATIONS CHOLINERGIQUES

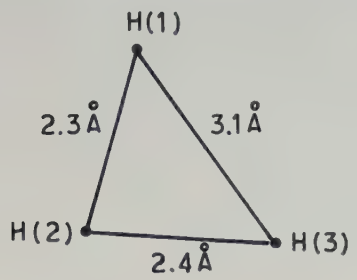
Le tripode hydrogéné a été mis en évidence dans chaque tête cationique et se retrouve dans les T.C. semblables (triméthyl- , triéthylammonium, etc...) non représentées ici.

La conformation des chaînes radicalaires est arbitraire :

- l'oxygène carbonyle (ou l'azote ternaire) pourrait occuper la même position dans plusieurs composés (3 à 3,5 Å au-dessus du plan de projection).

- C 6 : la chaîne polyméthylénique souple est susceptible de se tordre de plusieurs façons, la deuxième T.C. prenant la même orientation que dans C 5.

Aussi, nous nous permettons de suggérer le schéma suivant :



Trois hydrogènes forment un triangle représenté ci-contre, avec une marge de 0,2 Å pour chaque longueur. L'hydrogène H(1) aurait un "rôle stérique" (présence nécessaire) et les hydrogènes H(2) et H(3) auraient chacun un "rôle liant".

L'atome H(1) serait porté par un carbone (groupement CH, CH_2 ou CH_3) en α ou β de l'azote quaternaire. Il en est de même pour H(2), sauf dans le cas où il est fixé directement sur l'azote. L'atome H(3) ferait partie d'un groupement CH_2 ou CH_3 en α ou β de N(IV); mais dans le couple H(2)-H(3), l'un des atomes au moins est porté par un carbone en α de N(IV) ou par l'azote lui-même. Enfin, les carbones substitués par H(2) et H(3) ne paraissent jamais liés par covalence. Il est à remarquer que l'azote se projette tantôt à l'intérieur du triangle ainsi défini, tantôt à l'extérieur.

L'orientation des liaisons C-H et N-H est relativement variable suivant les composés, mais on sait que l'angle A-H...B dans une liaison à caractère hydrogène est peu constant (B appartenant au site anionique).

Ce mode de fixation sur le site anionique semble orienter le cation dans la plupart des cas (*) (zone extérieure au triangle H(1) H(2) H(3) dégagée en projection du côté du segment H(1)-H(3), corps moléculaire disposé vers la gauche des schémas). Mais ce n'est pas le seul facteur en cause, car l'environnement (inconnu) du site intervient de toute évidence (**).

Deuxième mode

Nous avons trouvé dans plusieurs cristaux des proximités $-CH_3 \ldots X^-$ d'un type particulier que nous avons appelé "contact électrostatique" (distance $C\alpha \ldots X^-$ voisine de la somme des rayons de Van der Waals, angles $N-C\alpha \ldots X^-$ de 160° à 180°). Ces contacts font penser que certains méthyles fixés sur l'azote quaternaire pourraient se "lier" de cette façon dans l'organisme. Dans les bromures de tétraméthonium et de carbamoylcholine les trois $-CH_3$ de la T.C. forment simultanément de tels contacts avec des anions brome ou des oxygènes carbonyle. Le schéma montre la géométrie d'un tel ensemble. Ce mode de fixation pourrait caractériser un site différent de celui envisagé dans la première hypothèse,

(*) La conformation des squelettes souples est assez arbitraire. Elle respecte ici dans certains cations une position analogue pour leur oxygène carbonyle ou un azote ternaire (nicotine) puisque ces atomes sont supposés liés à l'activité nicotinique.

(**) L'inactivité des dérivés phénylés de la carbamoylcholine est peut-être liée à un facteur stérique relatif au cycle benzénique.

plus rare et plus spécifique puisque réservé à des T.C. portant au moins un méthyle en α de l'azote. Il interviendrait peut-être pour orienter ou éventuellement fixer une deuxième tête cationique.

Remarque

Les deux modes de fixation sont susceptibles de se combiner dans le cas de T.C. du genre $\left[\geqslant N\text{-}CH_3\right]^+$. On voit les multiples possibilités qui en résultent, ce qui détruit l'unicité apparente du premier modèle mais reste en accord avec l'hypothèse de sites anioniques diversifiés dans les récepteurs nicotiniques ou muscariniques.

Mais il intervient bien d'autres facteurs dans la fixation des substances sur les récepteurs en dehors de l'affinité du groupement ammonium quaternaire pour le site anionique. C'est pourquoi nous n'irons pas plus loin et nous ne tenterons pas de relier nos suggestions à l'agonisme ou à l'antagonisme de certains cholinergiques. Précisons enfin que nous n'avons pas utilisé nos résultats sur les conformations cristallines, parce que nous estimons qu'ils sont actuellement très incomplets, même pour un seul radical observé quatre fois comme celui de la carbamoylcholine.

5 - CONCLUSIONS

L'étude cristallographique de groupements ammoniums quaternaires nous a suggéré deux modes de fixation des substances cholinergiques sur les sites anioniques imprécis des récepteurs de l'acétylcholine. Reste à savoir si le premier schéma proposé, qui semble commun à un certain nombre de composés nicotiniques, pourrait être étendu à tous, et s'il est applicable sans modifications importantes à tout ou partie des substances muscariniques. Il existe sûrement d'autres modèles tenant compte de l'interaction des hydrogènes de la tête cationique avec le site anionique. Il nous semble cependant que quelque soit le mode de fixation, il contribue à orienter la substance cholinergique sur le récepteur et à favoriser son agonisme ou son antagonisme.

CONCLUSIONS GENERALES

CONCLUSIONS GENERALES

L'activité cholinergique variable de ces halogénures d'ammoniums quaternaires a été à l'origine de cette analyse structurale. Les résultats cristallographiques sont relatifs à des molécules figées dans un solide : il ne faut pas en attendre des conclusions définitives dans le domaine physiologique; seuls quelques caractères parmi ceux mis en évidence pour les molécules cristallines et leurs liaisons intermoléculaires peuvent donner lieu à des hypothèses quant à leur activité biologique.

Nous rappellerons quelques points intéressants dans ces structures :

- pour les liaisons

* la distance moyenne pondérée carbone-azote quaternaire (trente et une observations dans huit groupements ammoniums quaternaires substitués) égale à $1,510 \pm 0,004$ Å, est supérieure à la longueur habituelle de la liaison carbone-azote ternaire (1,47 Å).

* dans le radical carbamoylcholine, la conjugaison normale du groupement carbamate (C)-O-CO-NH_2 entraîne une dissymétrie de 0,10 Å entre les deux liaisons ester C-O-C.

- pour les conformations

* les têtes cationiques sont pratiquement rigides (la configuration staggered des carbones en α de l'azote est sûre ou très probable).

* les cations méthoniums pairs sont tous centrosymétriques et les têtes cationiques triméthylées sont légèrement désorientées par rapport au plan moyen de la chaîne polyméthylènique.

* le radical carbamoylcholine, observé quatre fois, présente trois conformations différentes : allongée, semi-repliée et (deux fois) pseudo-cyclique; cette dernière forme, qui amène l'oxygène ester près de l'azote quaternaire et surtout d'un groupement méthyle ou méthylène en α de l'azote, existe dans d'autres cations cholinergiques à l'état solide.

- pour les interactions cristallines

* les relations anions-cations s'effectuent surtout par l'intermédiaire des groupements en α (méthyles ou méthylènes) de l'azote quaternaire, plus rarement par des groupements en β (méthyles). Un atome d'hydrogène intervient généralement, mais il existe pour les méthyles en α un autre type de relation ("contact électrostatique") telle que carbone α et halogène ou oxygène soient parfois très proches. Nous avons supposé dans le groupement $[NC_4]^+$ un partage plus ou moins important de la charge positive entre l'azote quaternaire et ses substituants en α qui forment alors des liaisons à caractère électrostatique avec les centres négatifs.

* le groupement amine dans les carbamoylcholines forme toujours deux liaisons hydrogène, l'une avec un anion brome, l'autre avec un anion ou un oxygène carbonyle.

* les relations des têtes cationiques avec les oxygènes (eau des méthoniums, carbonyle des carbamoylcholines) sont semblables à celles qui existent avec les halogènes, mais elles sont moins nombreuses. Nous les relions au caractère positif des substituants en α de l'azote quaternaire.

* chaque anion participe efficacement à la cohésion cristalline par une ou deux liaisons par pont hydrogène avec des molécules d'eau (méthoniums) ou des groupements amine (carbamoylcholine).

* enfin les proximités entre groupements méthyles et méthylènes relèvent d'interactions de Van der Waals. L'arrangement local est parfois très compact, mais dans ce cas les deux groupements ne sont jamais simultanément en α de l'azote.

Les agonistes et les antagonistes cholinergiques sont supposés former un complexe substance ~ récepteur. Nos résultats sur les groupements ammoniums quaternaires substitués nous semblent pouvoir être généralisés : nous avons proposé deux hypothèses pour le mode de fixation des têtes cationiques sur les sites anioniques des récepteurs nicotiniques :

1) le premier mode fait intervenir un tripode de liaisons C-H (ou éventuellement une liaison N-H et deux liaisons C-H). Deux de ces hydrogènes, dont un au moins est en α de l'azote ou lié à l'azote lui-même, auraient un rôle actif (formation de liaisons avec deux centres électronégatifs du site); le troisième hydrogène aurait avec le groupement qui le porte un rôle stérique.

2) le deuxième mode fait appel aux "contacts électrostatiques" et de ce fait est plus restreint que le premier.

Ces deux modes de fixation se combinent peut-être en fonction de la constitution des sites anioniques et de la conformation de leur environnement qui restent des facteurs actuellement inconnus.

Quant aux conformations actives, nous ne nous prononcerons pas : il nous semble nécessaire d'obtenir d'autres résultats, en particulier par analyse radiocristallographique, pour bien des cations souples (dont ceux que nous avons étudiés) mais surtout en présence d'anions autres que des halogènes, afin de mimer davantage le site du récepteur cholinergique.

OOO

BIBLIOGRAPHIE

I° , II° et III° PARTIES

- ABRAHAMSSON S. , PASCHER I. (1966) Acta Cryst., 21-79
- BARLOW R. B., ING H. R. (1948) Brit. J. Pharmacol., 3-298
- BIRNBAUM G. I. (1967) Acta Cryst., 23-526
- BOER (De) J. L., VOS A. (1968-a) Acta Cryst. B 24-720
  (1968-b) Acta Cryst. B 24-542
- BRACHER B. H., SMALL R. W. (1967) Acta Cryst., 23-410
- BRAUN R. L., LENGAFELTER E. G. (1967) Acta Cryst., 22-787
- BUERGER M. J. (1960) Crystal Structure Analysis - Ch 19 - John Wiley-New York - London
- CANEPA F. G. (1963) Acta Cryst., 16-145
- CANEPA F. G., PAULING P., SORUM H. (1966) Nature G. B., 210-907
- CHOTHIA C., PAULING P. (1968) Nature G. B. 219-1156
- CHOTHIA C., PAULING P., (1969-a) Nature G. B., 223-919
- CHOTHIA C., PAULING P., (1969-b) Chem. Comm., 30-626
- CHOTHIA C., PAULING P., (1969-c) Chem. Comm., 30-746
- CLARK J. R. (1963) Rev. Pure Appl. Chem. Australia 13-50
- CRUICKSHANK D. W. J., ROBERTSON A. P. (1953) Acta Cryst. 6-698
- DAMIANI A. (1970) - Communication personnelle
- DONOHUE J. (1968) dans Structural Chemistry and Molecular Biology - A. Reich et N. Davidson - W. H. Freeman and Co - San Francisco - London
- DUFOURCQ J., LEMANCEAU B. (1970) J. Chim. Phys. 67-1-9
- ELLER (von)G. (1955) Bull. Soc. Fr. Minér. Crist., 78-157
- HAHN Th. (1957) Z. Kristall., 109-438
- HANSON A. W. (1963) Acta Cryst., 16-939
- HAZARD R., CHEYMOL J., CHABRIER P., SEKERA A., ECHE-FIALAIRE R. (1961) Bull. Soc. Chim., 2087
- HOFMANN A. W. (1859) Jaresbericht über die Fortschritte der Chemie, 387.

- HOSPITAL M. (1968) - Thèses - Bordeaux
- HOUSTY J. (1966) - Thèses - Bordeaux
- HUNTER L. (1946) Ann. Rep. progr. Chem. 43-153
- HVOSLEF J. (1968) Acta Cryst., B 24-23
- JELLINEK F. (1957) Acta Cryst., 10-277
- JENSEN L. H., MABIS A. J. (1966) Acta Cryst. 21-770
- JERSLEV B., RAVN-JONSEN E. J., DANIELSEN J. (1968) Acta Cryst. B 24-1156
- KARLE I., KARLE J. (1966) Acta Cryst., 20-555
- KATZ J. L., POST B. (1960) Acta Cryst., 13-624
- KIER L. B. (1967) Molecular Pharmacology 3-487
- KIM S. H., JEFFREY G. A., ROSENSTEIN R. D., CORFIELD P. W. R. (1967) Acta Cryst. 22-733
- KITAIGORODSKII A. (1961) Organic Chemical Crystallography C. B. New York
- LEISEROWITZ L., SCHMIDT G. M. J. (1965) Acta Cryst., 18-1058
- LINDGREN J., OLOVSSON I. (1968) Acta Cryst. B 24-554
- LIPSON H., COCHRAN W. (1968) The determination of crystal structure - vol. III ch. 7-8 G. Bell and Sons Ltd - London.
- LIQUORI A. M., DAMIANI A., de COHEN J. L. (1968) J. Mol. Biol., 33-439
- LONSDALE K., MILLEDGE H. J., PANT L. M. (1965) Acta Cryst., 19-827
- Mc LACHLAN D. Jr. (1957) - X-Ray Crystal Structure - ch. 7 - Mc Graw Hill Book Comp. New York - Toronto - London
- MARSTOKK K. M., STROMME K. O. (1968) Acta Cryst., B 24 - 713
- MARTIN-SMITH M., SMALL G. A., STENLAKE J. B. (1967) J. Pharm. Pharmacol. 19-649
- MATHIESON A. McL, POPPLETON B. J. (1966) Acta Cryst., 21-72
- O'CONNELL A. M., PASCHER I. (1969) Acta Cryst., B 25-2553
- PAULING L. (1960) The Nature of the Chemical Bond - Cornell Univ. Press.
- PULLMAN B., PULLMAN A. (1963) Quantum Biochemistry - Interscience Publ. New York London
- ROBERTSON J. H., BEEVERS C. A. (1951) Acta Cryst., 4 - 270
- SENKO M. E., TEMPLETON D. H. (1960) Acta Cryst., 13 - 281
- SHEFTER E., KENNARD O. (1966) Science, 153-1389
- SHEFTER E., MAUTNER H. G., SMISSMAN E. E. (1969) Abstracts of 8th International Congress of Crystallography - Acta Cryst. A 25 - S 201
- SOKOLOV N. D. (1965) Ann. Chim., 10-497

- STORA C. (1949-a) Bull. Soc. Chim. 16-867
- STORA C. (1949-b) Bull. Soc. Chim. 16-874
- STORA C. (1950) Bull. Soc. Chim. 17-883
- SUTOR D. J. (1962) Nature G. B., 195-68
- TICHY K. (1966) Acta Cryst., 20-865
- ZACHARIAS D. E., ROSENSTEIN R. D., JEFFREY G. A. (1965) Acta Cryst., 18-1039

IV° PARTIE

1 - PATON W. D. M. (1967) Ann. N. Y. Acad. Sc., 144-2-869
2 - BARTELS E. (1962) Biochim. Biophys. Acta , 63-365
3 - PODLESKI T. R., NACHMANSOHN D. (1966) Proc. Natn. Acad. Sc. U. S. A., 56-1034
4 - KARLIN A., BARTELS E. (1966) Biochim. Biophys. Acta, 126-525
5 - PODLESKI T. R. (1967) Proc. Natn. Acad. Sc. U. S. A., 58-268
6 - WISCHNITZER S. (1958) J. Ultrastructure Res., 1-201
7 - WALSER H. (1959) J. Biophys. Biochem. Cytol., 6-147
8 - VILLEGAS G. M., VILLEGAS R. J. (1960) J. Ultrastructure Res., 3-362
9 - VILLEGAS R. J., BARNOLA F. V. (1961) J. Gen. Physiol., 44-963
10 - CHANDLER W. K., MEVES H. (1965) J. Physiol., 180-788
11 - NACHMANSOHN D., (1955) Harvey Lec. Ser. 49-57 ; (1966) dans New Perpectives in Biology - M Sela Ed., Elsevier - Amsterdam.
12 - KARLIN A. (1967) - J. Theoretic Biol., 16-306
13 - CHANGEUX J. P., PODLESKI T. R. (1968) Proc. Natn. Acad. Sc. U. S. A., 59-944
14 - MONOD J., WYMAN J., CHANGEUX J. P. (1965) J. Mol. Biol., 12-88
15 - FRANKENHAUSER B., HODGKIN A. L. (1957) J. Physiol., 137-218
16 - STEPHENS W. G. S. (1969) Nature G. B., 224-547
17 - DURELL J., GARLAND J. T., FRIEDEL R. O. (1969) Science, 165-3896-862
18 - BERGEL F. (1951) J. Pharm. Pharmacol., 3-385
19 - PULLMAN B., PULLMAN A. (1963) Quantum Biochemistry - Interscience Publ. New York London
20 - FARKAS M., KRUGLYAK I. A. (1969) Nature G. B. , 223-523
21 - EDWARDS J. E., MARSH D. F. (1951) J. Pharmacol. Exptl. Therap., 103-106
22 - BEERS W. H., REICH E. (1970) Nature G. B., 228-917

23 - ALLAIN P., CARRIE R. (1968) Bull. Soc. Sci. Bretagne, 43-87

24 - SCHUELER F. W. (1956) J. Amer. Pharm. Ass., 45-197

25 - CHOTHIA C. (1970) Nature G. B., 225-30

26 - HERDKLOTZ J. K., SASS R. L. (1970) Biochem. Biophys. Res. Comm., 40-583

27 - SHEFTER E., TRIGGLE D. J. (1970) Nature G. B., 227-1354

28 - WASER P. G. (1961) Pharmacol. Revs., 13-465

29 - GYERMEK L., UNNA K. R., (1960) J. Pharmacol. Exp. Therap., 128-30-37

30 - BECKETT A. H., HARPER N. J., CLITHEROW J. W. (1963) J. Pharm. Pharmacol., 15-349

31 - HOLTON P., ING H. R. (1949) Brit. J. Pharmacol., 4-190

32 - BARLOW R. B., ROBERTS T. D. M., REID D. A. (1953) J. Pharm. Pharmacol., 5-35

33 - VAN ROSSUM J. M., ARIENS E. J., (1959) Arch. Intern. Pharmacodynamie, 118-393

34 - CHEYMOL J., CHABRIER P., SEKERA A., GAY Y. (1960) Thérapie, 15-947.

35 - WIEN R., MASON D. F. J. (1951) Brit. J. Pharmacol., 6-611

36 - BARLOW R. B. (1955) Introduction to Chemical Pharmacology (p. 119) - J. Wiley - New York.

37 - MAUTNER H. G., BARTELS E., WEGG G. D. (1966) Bioch. Pharmacol., 15-2-187

38 - BECKETT A. H., HARPER N. J. CLITHEROW J. W. (1963) J. Pharm. Pharmacol., 15-362

38bis BEBBINGTON A., BRIMBLECOMBE R. W. (1965) Advances in Drug Research - Harper Simmons - Acad. Press - New York

39 - BELLEAU B. (1965)Id. Advances in Drug Research

40 - BELLEAU B., TANI H., LIE F. (1965) J. Am. Chem. Soc., 87-2283

41 - WILSON I. B. (1952) J. Biol. Chem., 197-215

42 - BELLEAU B., LACASSE G. (1964) J. Med. Chim., 7-768

43 - DANGOUMAU J., BARRANS Y., GAY R. (1969) Thérapie, 24-479.

Annexe bibliographique

QUELQUES STRUCTURES CRISTALLINES CONNUES DE CHOLINERGIQUES

Acétylcholine (Br^-)	Canepa F. G., Pauling P., Sorum H. (1966) Nature G. B., 210-907.
Acétylcholine (Cl^-)	Herdklotz J., Sass R. L. (1970) - Biochem. Biophys. Res. Comm., 40-583
Acétylthiocholine (Br^-)	Shefter E., Mautner H. G., Smissman E. E. (1969) Abstracts of the 8th International Congress of Crystallography - A 25-S201
Acétylsélénocholine (I^-)	Shefter E., Kennard O., (1966) Science, 153-1389
L(-)-S-et D(+)-R-acétyl- α -méthylcholine (I^-)	Chothia C., Pauling P. J. (1969) Chem. Comm., 30-746
L(+)-S-et D(-)-R-acétyl-β-méthylcholine (I^-)	Chothia C., Pauling P. J. (1969) Chem. Comm. 30-626
(RR) thréo- et (±) érythro- α , β-diméthyl-acétylcholine (I^-)	Shefter E., Mautner H. G. Smissman E. E. (1969) loc. cit.
dl-lactoylcholine (I^-)	Chothia C., Pauling P. J. (1968) Nature G. B., 219-1156
Succinyldicholine (I^-)	Jensen B. (1970) Acta Chem. Scand., 24-7-2517
Carbamoylcholine (Br^-)	Barrans Y., Clastre J. (1970) C. R. Acad. Sc. Paris 270-306
Méthyl-4 carbamoylcholine (Br^-)	Barrans Y., Bideau J. P. (1970) C. R. Acad. Sc. Paris, 270-994
Phényl-4 carbamoylcholine (Br^-)	Barrans Y., Dangoumau J., (1970) C. R. Acad. Sc. Paris , 270-480
Diméthyl-5,6 phényl-4 carbamoylcholine (Br^-)	Babeau A., Barrans Y. (1970) C. R. Acad. Sc. Paris , 270-609
Choline (Cl^-)	Senko M. E., Templeton D. H. (1960) Acta Cryst. 13-281

L(+) Muscarine (I^-)	Jellinek F. (1957) Acta Cryst., 10-227
(+) trans acétoxy-2 cyclopropyl triméthylammonium (I^-)	Chothia C., Pauling P. J. (1970) - Nature G. B., 226-541
L(+)-cis-méthyl-2 (S) triméthylammonium-méthyl-4 (R) dioxolane-1,3 (I^-)	Pauling P. J., Petcher T. R. (1969) Chem. Comm. 30-1248
(-)-S-hyoscine (Br^-)	Pauling P. J., Petcher T. J. (1969) Chem. Comm. 1001
(-)-S-hyoscyamine (HBr) (atropine)	Pauling P. J., Petcher T. J. (1970) Nature G. B. 228-673
Benzylate de quinuclidinyl (HBr)	Carlstrom D., Meyerhoffer A. (1969) Acta Cryst., B 25-1119
Nicotine	Chung Hoe Koo, Hoon Sup Kim (1965) Deahan Hwahak Hwojee, 9-134
Pentaméthonium (I^-)	Canepa F. G. (1963) Acta Cryst., 16-145
Hexaméthonium (Br^-) et décaméthonium (Br^-)	Lonsdale K., Milledge J. Pant L. M. (1965) Acta Cryst., 19-827
Hexaméthonium (Cl^-)	Barrans Y., Gardia C. (1967) - C. R. Acad. Sc. Paris, 264-876
Tétraméthonium (Br^-)	Barrans Y., ce travail
Octaméthonium (Br^-)	Barrans Y., ce travail

Vu et approuvé

Bordeaux, 26 Mars 1971

pour le Président du Conseil de l'Université de Bordeaux I

le premier Vice-Président

M.RIMPAULT